

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmtabletta

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmtabletta

400 mg szofoszbuvirt, 100 mg velpataszvirt és 100 mg voxilaprevirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

111 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta

200 mg szofoszbuvirt, 50 mg velpataszvirt és 50 mg voxilaprevirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

55 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmtabletta

Bézs, kapszula alakú, 10 mm × 20 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „3” felirattal ellátva.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta

Bézs, ovális alakú, 8 mm × 15 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „SVV” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vosevi 12 éves és idősebb, legalább 30 kg testtömegű betegek számára javallott hepatitis C vírus (HCV) által okozott krónikus fertőzés kezelésére (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vosevi-kezelést a HCV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és monitoroznia.

Adagolás

A Vosevi ajánlott adagja 12 éves és idősebb, legalább 30 kg testtömegű betegek számára egy 400 mg/100 mg/100 mg-os tablettát vagy két 200 mg/50 mg/50 mg-os tablettát, naponta egyszer, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont).

A kezelésnek az összes HCV genotípusra érvényes ajánlott időtartamát az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: Az összes HCV genotípusra vonatkozó, ajánlott kezelési időtartam a Vosevi esetében 12 éves és idősebb, legalább 30 kg testtömegű betegek számára

Betegpopuláció*	Kezelési időtartam
DAA-naiv betegek cirrhosis nélkül	8 hét
DAA-naiv betegek kompenzált cirrhosisal	12 hét 8 hetes időtartam alkalmazása megfontolható a 3. genotípussal fertőzött betegek esetében (lásd 5.1 pont)
DAA-kezelésben már részesült, cirrhosisban nem szenvedő vagy kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek*	12 hét

DAA: közvetlen hatású vírusellenes szer

* Klinikai vizsgálatokban a DAA-kezelésben már részesült betegek kombinációs kezelést kaptak, amely a következő hatóanyagok közül bármelyeket tartalmazta: daklataszvir, daszabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, szofoszbuvir, velpataszvir, voxilaprevir (szofoszbuvirrel és velpataszvirrel adagolva kevesebb mint 12 hétig).

Kihagyott adag

Ha a Vosevi egy adagja kimarad, és még nem telt el 18 óra a bevétel szokásos időpontja óta, akkor arra kell utasítani a betegeket, hogy a lehető leghamarabb vegyék be a tablettá(ka)t, és ezután a szokásos időben vegyék be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, a betegeket arra kell utasítani, hogy várjanak, és a következő Vosevi adagot a szokásos időpontban vegyék be. A betegeket utasítani kell arra, hogy ne vegyen be kétszeres adagot a Vosevi tablettából.

A betegeket utasítani kell arra, hogy ha az adagolást követő 4 órán belül hányás következik be, akkor a Vosevi egy további dózisát kell bevenni. Ha a hányás az adagolást követő 4 órán túl történik, akkor nincs szükség a Vosevi újabb adagjára (lásd 5.1 pont).

Idősek

Idős betegek esetében nem indokolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a Vosevi adagjának módosítása.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) és hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegeknél csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságosági adatok. A Vosevi-t dialízisre szoruló, ESRD-s betegeknél nem tanulmányozták. A Vosevi dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A Vosevi adagjának módosítása nem szükséges enyhe májkárosodásban (Child–Pugh–Turcotte [CPT] A stádium) szenvedő betegeknél. A Vosevi nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh–Turcotte [CPT] B vagy C osztály) szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A Vosevi biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb és 30 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettá(ka)t egészben nyeljék le, étkezés közben (lásd 5.2 pont). Keserű íze miatt a filmtablettát nem ajánlott megrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az erős P-glikoprotein- (P-gp) és/vagy erős citokróm-P450-induktorként viselkedő gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közönséges orbáncfű) (lásd 4.5 pont).

Rozuvasztatinnal és dabigatrán-etexiláttal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Etinilösztadiolt tartalmazó gyógyszerekkel, például kombinált orális fogamzásgátló szerekkel vagy fogamzásgátló hüvelygyűrűkkel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos bradycardia és szívblokk

Életet veszélyeztető, súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiás sémákat amiodaronnal együtt adták. A bradycardia általában órákon–napokon belül kialakult, de a hosszabb idő elteltével jelentkező esetek többségét legfeljebb 2 héttel a HCV-kezelés elkezdése után figyelték meg.

Az amiodaron a Vosevi-kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb választható antiarrhythmias kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, akkor az első 48 órában ajánlott a kardiális funkciók monitorozása fekvőbeteg-intézményben, ezt követően pedig a pulzusszám ellenőrzése napi rendszerességgel ambuláns körülmények között vagy önellenőrzéssel legalább a kezelés első 2 hetében.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is a fent részletezett szívmonitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron-kezelést, és el kell kezdeniük a Vosevi-kezelést.

Mindegyik, amiodaronnal egyidejűleg vagy röviddel a Vosevi-kezelés megkezdése előtt kezelt beteg figyelmét fel kell hívni a bradycardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

Egyidejű HCV/HBV-fertőzés

Nincsenek adatok a Vosevi HCV-vel/hepatitis B vírussal (HBV) egyidejűleg fertőzött betegeknél való alkalmazásáról. A HBV reaktiválódási esetekről – amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt – számoltak be DAA-kezelést követően. A kezelés megkezdése előtt HBV-szűrést kell végezni minden betegnél. Egyidejű HCV/HBV fertőzésben szenvedő betegeknél van kockázata a HBV reaktiválódásnak, és ezért őket az aktuális klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) és hemodialízisre szoruló, ESRD-s betegeknel csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre biztonságossági adatok. A Vosevi dózismódosítás nélkül alkalmazható ezeknel a betegeknel, ha nem áll rendelkezésre más releváns kezelési lehetőség (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (CPT A stádium) szenvedő betegeknel nincs szükség a Vosevi adagjának módosítására. A Vosevi alkalmazása közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel (CPT B vagy C stádium) nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májátültetésen átesett betegek

A Vosevi biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májátültetésen átesett betegek HCV-fertőzésének kezelésében. A Vosevi-vel való kezelést, a javasolt adagolással (lásd 4.2 pont) összhangban, az adott beteg számára lehetséges előnyök és kockázatok felmérésének kell vezetnie.

Közepesen erős P-gp- és közepesen erős CYP-induktorokkal történő alkalmazás

A közepesen erős P-gp- és/vagy közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például efavirenz, modafinil, oxkarbazepin vagy rifapentin) csökkenthetik a szofoszbuvir, a velpataszvir és/vagy voxilaprevir plazmakoncentrációját, ami a Vosevi csökkent terápiás hatásához vezet. Az ilyen gyógyszerek Vosevi-vel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás erős OATP1B-gátlókkal

Az erős OATP1B-gátló gyógyszerek (pl. ciklosporin) jelentősen növelhetik a voxilaprevir plazmakoncentrációját, aminek a biztonságosságát nem állapították meg. Az erős OATP1B-gátlók és a Vosevi egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bizonyos HIV elleni antiretrovirális terápiákkal történő alkalmazás

Kimutatták, hogy a Vosevi növeli a tenofovir-expozíciót, amennyiben tenofovir-dizoproxil-fumarátot és egy farmakokinetikai hatásnövelőt (ritonavir vagy kobicisztát) tartalmazó HIV elleni terápiával együtt alkalmazzák. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Vosevi és egy farmakokinetikai hatásnövelő melletti alkalmazása esetén nem igazolták. A Vosevi és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját tartalmazó tabletta vagy egy hatásfokozóval kiegészített HIV-proteáz-gátlóval (például darunavir) együtt adott tenofovir-dizoproxil-fumarát együttes alkalmazásával járó lehetséges kockázatok és előnyöket mérlegelni kell, különösen azoknál a betegeknel, akiknél fokozott a veseműködési zavar kockázata. Azoknál a betegeknel, akik elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és egy hatásfokozó HIV-proteáz-gátlóval egyidejűleg kapják a Vosevi-t, monitorozni kell a tenofovirral járó mellékhatásokat. A vesefunkció monitorozásával kapcsolatos ajánlásokért olvassa el a tenofovir-dizoproxil-fumarát, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazási előírását.

Alkalmazás cukorbetegneknel

A cukorbeteg javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglykaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelésének elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegek glükózsztíkjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a

cukorbetegségre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Vosevi szofoszbuvirt, velpataszvirt és voxilaprevirt tartalmaz, ezért bármely interakció, amelyet ezekkel a hatóanyagokkal kapcsolatban külön-külön észleltek, előfordulhat a Vosevi alkalmazása kapcsán.

Farmakokinetikai interakciók

A Vosevi más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása

A velpataszvir és voxilaprevir a P-gp-gyógyszertranszporterek, az emlőrák-rezisztenciaprotein (breast cancer resistance protein, BCRP), az organikus aniontranszporter polipeptid (OATP) 1B1 és az OATP1B3 gátlói. A Vosevi olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyek e transzporterek szubsztrátjai, megnövelheti e gyógyszerek expozícióját. Ellenjavallt az olyan gyógyszerek alkalmazása, amelyek szenzitív szubsztrátjai ezeknek a transzportereknek, és amelyek esetében a megemelkedett plazmaszintek súlyos eseményekkel társulnak (lásd 2. táblázat). A dabigatrán-etexilát (P-gp szubsztrát) és rozuvasztatin (OATP1B és BCRP szubsztrát) alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont és 2. táblázat).

Más gyógyszerek Vosevi-re gyakorolt potenciális hatása

A szofoszbuvir, a velpataszvir és a voxilaprevir szubsztrátja a P-gp és a BCRP gyógyszertranszporternek. A velpataszvir és a voxilaprevir az OATP1B1 és OATP1B3 gyógyszertranszporternek is szubsztrátja. *In vitro* a velpataszvirnak főként a CYP2B6, CYP2C8 és CYP3A4 általi és a voxilaprevirnek főként a CYP3A4 általi lassú metabolikus turnover-t is megfigyelték.

A Vosevi plazmaexpozícióját esetleg csökkentő gyógyszerek

Az erős P-glikoprotein- (P-gp) és/vagy erős CYP2B6-, CYP2C8-, illetve CYP3A4-induktorként viselkedő gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, rifabutin és közönséges orbáncfű) csökkenthetik a szofoszbuvir, velpataszvir és/vagy voxilaprevir plazmakoncentrációját, ami a Vosevi terápiás hatásának csökkenéséhez vezet. Ilyen gyógyszerek Vosevi-vel való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont és 2. táblázat).

A közepesen erős P-gp-induktorként és/vagy közepesen erős CYP-induktorként viselkedő gyógyszerek (például efavirenz, modafinil, oxkarbazepin vagy rifapentin) csökkenthetik a szofoszbuvir, velpataszvir és/vagy voxilaprevir plazmakoncentrációit, ami a Vosevi csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen gyógyszerek Vosevi-vel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont és 2. táblázat).

A Vosevi plazmaexpozícióját esetleg növelő gyógyszerek

A P-gp-t, illetve BCRP-t gátló gyógyszerek együttes alkalmazása megnövelheti a szofoszbuvir, velpataszvir vagy voxilaprevir plazmakoncentrációját. Az OATP1B-t, CYP2B6-ot, CYP2C8-at, illetve CYP3A4-et gátló gyógyszerek megnövelhetik a velpataszvir vagy voxilaprevir plazmakoncentrációit. Az OATP1B erős gátlóinak (pl. ciklosporin) alkalmazása a Vosevi-vel nem ajánlott (lásd 4.4 pont és 2. táblázat). A Vosevi alkalmazása mellett nem várható P-gp-, BCRP-, illetve CYP-gátlók által mediált, klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatások. A Vosevi alkalmazható P-gp-, BCRP-, illetve CYP-gátlókkal.

Farmakodinamikai interakciók

K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a Vosevi-kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

Közvetlenül ható antivirális gyógyszerekkel végzett kezelés (DAA-kezelés) hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A máj által metabolizált gyógyszerek (például immunszuppresszánsok, mint a kalcineurin-gátlók) farmakokinetikáját befolyásolhatják a DAA-kezelés során bekövetkező, a HCV vírus clearance-ével összefüggő májfunkció-változások.

Etinilösztradiolt tartalmazó gyógyszerekkel kezelt betegek

Az etinilösztradiolt tartalmazó gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás megnövelheti a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szintek megemelkedésének kockázatát, ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont és 2. táblázat).

A Vosevi és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

A 2. táblázat a bizonyított vagy klinikailag potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciókat mutatja be (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának [geometric least-squares mean – GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidencia-intervallum [CI] az előre meghatározott interakciós határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A leírt gyógyszerkölesönhatások a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kombinációval, komponenseivel (szofoszbuvirral, velpataszvirral és/vagy voxilaprevirrel) végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszer-interakciók, amelyek a Vosevi alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

2. táblázat: A Vosevi és egyéb gyógyszerek közötti interakció

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
SAVCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK					
<i>Antacidumok</i>					
Például: alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát (A gyomor pH-értékének növekedése csökkenti a velpataszvir oldhatóságát)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir				A savcsökkentők és a Vosevi alkalmazása 4 órás különbséggel javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-receptor antagonisták</i>					
Famotidin (40 mg egyszeri adag + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg egyszeri adag) ^c Famotidin a Vosevi-vel együtt bevéve Cimetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (A gyomor pH-értékének növekedése csökkenti a velpataszvir oldhatóságát)	<i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir	↔	↔		H ₂ -receptor antagonisták adhatók a Vosevi-vel együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.
	Velpataszvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg egyszeri adag + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg egyszeri adag) ^c Famotidin 12 órával a Vosevi előtt bevéve ^d (A gyomor pH-értékének növekedése csökkenti a velpataszvir oldhatóságát)	<i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Protonpumpagátlók</i>					
Omeprazol (20 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg egyszeri adag) ^c Omeprazol 2 órával a Vosevi előtt bevéve Lanzoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Ezomeprazol ^d (A gyomor pH-értékének növekedése csökkenti a velpataszvir oldhatóságát)	<i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		A protonpumpagátlók alkalmazhatók Vosevi-vel együtt, a 20 mg omeprazolnak megfelelő dózist nem meghaladó dózisokban.
	Velpataszvir↓	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg egyszeri adag) ^c Omeprazol 4 órával a Vosevi után bevéve ^d (A gyomor pH-értékének növekedése csökkenti a velpataszvir oldhatóságát)	<i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir↓	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK					
Amiodaron	Az amiodaron-, voxilaprevir-, velpataszvir- és szofoszbuvir-koncentrációra gyakorolt hatás nem ismert.				Az amiodaron egyidejű alkalmazása szofoszbuvirt tartalmazó terápiával súlyos, tünetekkel járó bradycardiát eredményezhet. Csak akkor alkalmazható, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a Vosevi-vel történő együttes alkalmazása esetén (lásd 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxin	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ Voxilaprevir				A Vosevi és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt, és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott.
Digoxin (0,25 mg egyszeri adag) ^c + velpataszvir (100 mg egyszeri adag) (P-gp-gátlás)	A velpataszvir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Velpataszvir <i>Megfigyelt:</i> Digoxin				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULÁNSOK					
Dabigatrán-etexilát (75 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg egyszeri adag) + voxilaprevir (100 mg egyszeri dózis) ^f (P-gp-gátlás)	A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir koncentrációira való hatást nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir <i>Megfigyelt:</i> Dabigatrán				A Vosevi dabigatrán-etexiláttal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxabán (OATP1B1 gátlása)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Edoxabán (aktív metabolit) ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir				A Vosevi edoxabánnal történő együttes alkalmazása nem javasolt. Amennyiben a direkt Xa-gátló alkalmazását szükségesnek ítélik, apixabán vagy rivaroxabán alkalmazása mérlegelhető.
K-vitamin antagonisták (Májfunkció-változások a Vosevi-kezelés alatt)	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.				Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá esetén, amikor a Vosevi-t egyidejűleg alkalmazzák.
ANTIKONVULZÁNSOK					
Fenitoin Fenobarbitál (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir ↓ Voxilaprevir				A Vosevi fenobarbitállal vagy fenitoinnal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Karbamazepin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Velpataszvir ↓ Voxilaprevir <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir				A Vosevi és a karbamazepin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIFUNGÁLIS SZEREK					
Ketokonazol (P-gp- és CYP3A-gátlás)	Csak a velpataszvirral való kölcsönhatását vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↑ Voxilaprevir				A Vosevi, illetve a ketokonazol adagjának módosítása nem szükséges.
Ketokonazol (200 mg napi kétszer) + velpataszvir (100 mg egyszeri adag) ^f	A ketokonazol-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Ketokonazol				
Itrakonazol ^d Pozakonazol ^d Izavukonazol ^d (P-gp- és CYP3A-gátlás)	<i>Megfigyelt:</i> Velpataszvir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonazol (CYP3A-gátlás)	Csak a voxilaprevirrel való kölcsönhatást vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↑ Velpataszvir				A Vosevi vagy a vorikonazol adagjának módosítása nem szükséges.
Vorikonazol (200 mg naponta kétszer) + voxilaprevir (100 mg egyszeri adag) ^f	<i>Megfigyelt:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK					
Rifampicin (egyszeri adag) (OATP1B-gátlás)	A kölcsönhatást csak velpataszvirrel és voxilaprevirrel vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Rifampicin ↔ Szofoszbuvir				A Vosevi rifampicinnel való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer) + velpataszvir (100 mg egyszeri adag) ^f	<i>Megfigyelt:</i> Velpataszvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer) + voxilaprevir (100 mg egyszeri adag) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (többszöri adag) (P-gp- és CYP-indukció)	A rifampicin-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer) + szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^f	<i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer) + velpataszvir (100 mg egyszeri adag) ^f	Velpataszvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg, naponta egyszer) + voxilaprevir (100 mg egyszeri adag) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Velpataszvir ↓ Voxilaprevir <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir				A Vosevi és a rifabutin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir ↓ Voxilaprevir				A Vosevi rifapentinnel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (4.4 pont)

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás																
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}																	
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK – REVERZTRANZSKRIPTÁZ-GÁTLÓK																					
Tenofovir-dizoproxil-fumarát (P-gp-gátlás)	<p>Kimutatták, hogy a Vosevi növeli a tenofovir-expozíciót (P-gp gátlás). A tenofovir-expozíció (AUC és C_{max}) mintegy 40%-kal növekedett az együttesen alkalmazott Vosevi- és darunavir + ritunavir + tenofovir-dizoproxil-fumarát/emtricitabin-kezelés során.</p> <p>Azokat a betegeket, akik egyidejűleg részesülnek tenofovir-dizoproxil-fumarát- és Vosevi-kezelésben, monitorozni kell a tenofovir-dizoproxil-fumaráttal járó mellékhatások előfordulása tekintetében is.</p> <p>A vesefunkció monitorozásával kapcsolatos ajánlásokért olvassa el a tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó készítmény alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont).</p>																				
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (600/200/300 mg, naponta egyszer) ^g + szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{f,h} (CYP-indukció)	<p>Csak a szofoszbuvirral/velpataszvirrel való kölcsönhatást vizsgálták</p> <p><i>Várt:</i> ↓ Voxilaprevir</p> <p><i>Megfigyelt:</i></p> <table border="1"> <tr> <td>Efavirenz</td> <td>↔</td> <td>↔</td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td>Szofoszbuvir</td> <td>↑ 1,38 (1,14; 1,67)</td> <td>↔</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Velpataszvir</td> <td>↓ 0,53 (0,43; 0,64)</td> <td>↓ 0,47 (0,39; 0,57)</td> <td>↓ 0,43 (0,36; 0,52)</td> </tr> </table>				Efavirenz	↔	↔	↔	Szofoszbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		Velpataszvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	A Vosevi és efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).				
Efavirenz	↔	↔	↔																		
Szofoszbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔																			
Velpataszvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)																		
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid (200/25/25 mg, naponta egyszer) ⁱ + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg, naponta egyszer) + voxilaprevir (100 mg naponta egyszer) ^f	<p><i>Megfigyelt:</i></p> <table border="1"> <tr> <td>Rilpivirin</td> <td>↔</td> <td>↔</td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td>Szofoszbuvir</td> <td>↔</td> <td>↔</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Velpataszvir</td> <td>↔</td> <td>↔</td> <td>↔</td> </tr> <tr> <td>Voxilaprevir</td> <td>↔</td> <td>↔</td> <td>↔</td> </tr> </table>				Rilpivirin	↔	↔	↔	Szofoszbuvir	↔	↔		Velpataszvir	↔	↔	↔	Voxilaprevir	↔	↔	↔	A Vosevi, illetve az emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid adagjának módosítása nem szükséges.
Rilpivirin	↔	↔	↔																		
Szofoszbuvir	↔	↔																			
Velpataszvir	↔	↔	↔																		
Voxilaprevir	↔	↔	↔																		
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK – HIV-PROTEÁZ-INHIBITOROK																					
Ritonavirral felerősített atazanavir (100 + 300 mg, egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg, egyszeri adag) ^f (OATP1B-, P-gp- és CYP3A-gátlás)	<p>Az atazanavir és ritonavir expozíciójára való hatást nem vizsgálták.</p> <p><i>Várt:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p><i>Megfigyelt:</i></p> <table border="1"> <tr> <td>Szofoszbuvir</td> <td>↑ 1,29 (1,09; 1,52)</td> <td>↑ 1,40 (1,25; 1,57)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Velpataszvir</td> <td>↑ 1,29 (1,07; 1,56)</td> <td>↑ 1,93 (1,58; 2,36)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Voxilaprevir</td> <td>↑ 4,42 (3,65; 5,35)</td> <td>↑ 4,31 (3,76; 4,93)</td> <td></td> </tr> </table>				Szofoszbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		Velpataszvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		A Vosevi és atazanavir együttes alkalmazása várhatóan növeli a voxilaprevir koncentrációját. A Vosevi együttes alkalmazása atazanavirt tartalmazó terápiával nem javasolt.				
Szofoszbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)																			
Velpataszvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)																			
Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)																			

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ritonavirral felerősített darunavir (100 mg + 800 mg, naponta egyszer) + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer) ^j + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg, naponta egyszer) + voxilaprevir (100 mg naponta egyszer) ^f (OATP1B-, P-gp- és CYP3A-gátlás)	<i>Megfigyelt:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	A Vosevi, a (ritonavirral felerősített) darunavir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Szofoszbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir (OATP1B-gátlás)	Kölcsönhatást nem vizsgáltak. <i>Várt:</i> ↔ Lopinavir ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir ↑ Voxilaprevir				A Vosevi egyidejű alkalmazása lopinavirt tartalmazó terápiákkal nem javasolt.
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK INTEGRÁZGÁTLÓK					
Raltegravir (400 mg, naponta kétszer) ^k + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (200/300 mg, naponta egyszer) ^j + szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^{f, h}	Csak a szofoszbuvir/velpataszvirral való kölcsönhatást vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Voxilaprevir				A Vosevi, a raltegravir, illetve az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	<i>Megfigyelt:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát (150/150/200/10 mg, naponta egyszer) ^l + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg, naponta egyszer) + voxilaprevir (100 mg naponta egyszer) ^f (OATP1B-, P-gp-/BCRP- és CYP3A-gátlás)	<i>Megfigyelt:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	A Vosevi, illetve az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
	Kobicisztát	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Szofoszbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegravir (50 mg, naponta egyszer) + szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg, naponta egyszer) ^h	Csak a szofoszbuvir/velpataszvirral való kölcsönhatást vizsgálták <i>Várt:</i> ↔ Voxilaprevir				A Vosevi, illetve a dolutegravir adagjának módosítása nem szükséges.
	<i>Megfigyelt:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↔	↔		
	Velpataszvir	↔	↔	↔	
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK					
Közönséges orbáncfű (P-gp- és CYP-indukció)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir ↓ Voxilaprevir				A Vosevi és a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG-CoA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK					
Atorvasztatin	Csak a szofoszbuvirral/velpataszvirral való kölcsönhatást vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Voxilaprevir				Az atorvasztatin a Vosevi-vel együtt adva legfeljebb 20 mg atorvasztatin adagban alkalmazható.
Atorvasztatin (40 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir (400/100 mg napi egyszeri adag) ^f	<i>Megfigyelt:</i> atorvasztatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rozuvasztatin	A szofoszbuvirral, a velpataszvirral és a voxilaprevirrel való kölcsönhatást nem vizsgálták <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir				A Vosevi és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3 pont).
Rozuvasztatin (10 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg napi egyszeri adag) + voxilaprevir (100 mg napi egyszeri adag) ^f (OATP1B- és BCRP-gátlás)	<i>Megfigyelt:</i> Rozuvasztatin	↑ 18,9 16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravasztatin	A szofoszbuvirral, a velpataszvirral és a voxilaprevirrel való kölcsönhatást nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir				A pravasztatin a Vosevi-vel együtt adva legfeljebb 40 mg pravasztatin adagban alkalmazható.
Pravasztatin (40 mg egyszeri adag) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg napi egyszeri adag) + voxilaprevir (100 mg napi egyszeri adag) ^f (OATP1B-gátlás)	<i>Megfigyelt:</i> Pravasztatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Egyéb sztatínok (OATP1B-gátlás)	A fluvasztatinra, lovasztatinra, pitavasztatinra és szimvasztatinra való hatást nem vizsgálták.				Az egyéb HMG-CoA-reduktáz-inhibitorokkal nem zárhatók ki az interakciók. A Vosevi-vel történő együttes alkalmazás nem javasolt.
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK					
Metadon	Csak a szofoszbuvirral való kölcsönhatást vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir				A Vosevi, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.
Metadon (Metadon-fenntartó kezelés [30-130 mg/nap]) + szofoszbuvir (400 mg, naponta egyszer) ^f	<i>Megfigyelt:</i> R-metadon	↔	↔	↔	
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Szofoszbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		

Gyógyszerek terápiás terület szerint/ A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos arány (90%-os konfidencia-intervallum) ^{a,b}				A Vosevi-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	Aktív	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK					
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag) ^f + szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^e (OATP1B- vagy P-gp- vagy BCRP-gátlás)	Megfigyelt: Ciklosporin	↔	↔		A Vosevi és ciklosporin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
	Szofoszbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciklosporin (600 mg-os egyszeri adag) ^e + velpataszvir (100 mg egyszeri adag) ^f	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpataszvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciklosporin (600 mg-os egyszeri adag) ^e + voxilaprevir (100 mg egyszeri adag) ^f	Ciklosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Takrolimusz	A velpataszvir- vagy voxilaprevir-expozícióra gyakorolt hatást nem vizsgálták. Várt: ↔ Velpataszvir ↔ Voxilaprevir				Az együttes alkalmazás elkezdésekor a Vosevi vagy a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges. Ezt követően szoros monitorozásra és a takrolimusz adagjának potenciális módosítására lehet szükség.
Takrolimusz (5 mg egyszeri adag) ^e + szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^f	Megfigyelt: Takrolimusz	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Szofoszbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK					
Norgesztimát/ etinilösztadiol (norgesztimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinilösztadiol 0,025 mg) + szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400/100/100 mg, naponta egyszer) + voxilaprevir (100 mg naponta egyszer) ^f	Megfigyelt: Norelgesztromin	↔	↔	↔	A Vosevi és etinilösztadiolt tartalmazó fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása ellenjavalt (lásd 4.3. pont). Alternatív fogamzásgátló módszerek – mint például a kizárólag progesztint tartalmazó fogamzásgátló szerek vagy nem hormonális fogamzásgátló módszerek – alkalmazását kell mérlegelni.
	Norgesztrel	↔	↔	↔	
	Etinil-ösztadiol	↔	↔	↔	
STIMULÁLÓK					
Modafinil (P-gp- és CYP-indukció)	A kölcsönhatást nem vizsgálták Várt: ↔ Modafinil ↓ Szofoszbuvir ↓ Velpataszvir ↓ Voxilaprevir				A Vosevi és modafinil együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

- a. Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90%-os CI). Nincs hatás = 1,00.
b. Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.

- c. A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának alsó határértéke 70%.
- d. Ezek azonos gyógyszercsoportba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló interakciókra lehet számítani.
- e. Biológiai egyenértékűség/egyenértékűség határa 80-125%.
- f. A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%.
- g. Efavirenz, emtricitabin és tenofovir DF fixdózisú kombinációja formájában alkalmazva
- h. Szofoszbuvir, velpataszvir fixdózisú kombinációja formájában alkalmazva.
- i. Emtricitabin, rilpivirin, és tenofovir-alafenamid fixdózisú kombinációja formájában alkalmazva.
- j. Emtricitabin, tenofovir-dizoproxil-fumarát fixdózisú kombinációja formájában alkalmazva
- k. A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 50-200%.
- l. Elvitegravir, kobicisztát, emtricitabin és tenofovir-alafenamid fixdózisú kombinációja formájában alkalmazva.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szofoszbuvir, velpataszvir, voxilaprevir, illetve Vosevi terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok, illetve korlátozott mennyiségű adat (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Szofoszbuvir

Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofoszbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós tűrőhatárt patkányoknál (lásd 5.3 pont).

Velpataszvir

Az állatkísérletek lehetséges kapcsolatot mutattak a reprodukív toxicitással (lásd 5.3 pont).

Voxilaprevir

Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Vosevi alkalmazása elővigyázatosságból nem ajánlott a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szofoszbuvir, a szofoszbuvir metabolitjai, a velpataszvir vagy a voxilaprevir kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a szofoszbuvir metabolitjainak és a velpataszvirnek anyatejbe való kiválasztódását igazolták. Szoptató patkányoknak adva, a voxilaprevirt kimutatták a szoptatott utódok plazmájában.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a Vosevi-t nem szabad alkalmazni a szoptatás alatt.

Termékenység

A Vosevi termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták a szofoszbuvir, velpataszvir vagy a voxilaprevir káros hatását a termékenységre tekintetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vosevi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 8 héten keresztül szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelésben részesülő betegeknek azoknak a betegeknek az aránya, akik mellékhatások miatt végleg abbahagyták a kezelést, 0,1% volt. A 12 hetes szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelésben részesülő betegek közül senki nem hagyta abba végleg a kezelést mellékhatások miatt a II. és III. fázisú pivotális klinikai vizsgálatokban.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Vosevi mellékhatásainak felmérése klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatokon és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapul. Minden nemkívánatos reakció szerepel a 3. táblázatban. A mellékhatások az alábbiakban szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

3. táblázat: A Vosevi azonosított gyógyszer mellékhatásai

Gyakoriság	Gyógyszer mellékhatások
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	fejfájás
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
Gyakori	hasi fájdalom, csökkent étvágy, hányás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	kiütések
Nem gyakori	angioödéma ^a
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	myalgia
Nem gyakori	izomgörcsök
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	
Gyakori	emelkedett összbilirubinszint

a. A szofoszbuvir/velpataszvir tartalmú készítmények forgalomba hozatalát követően azonosított mellékhatás

Gyermekek és serdülők

A Vosevi biztonságossági értékelése 12 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknek 21, DAA-naiv, 1-es, 2-es, 3-as vagy 4-es genotípusú HCV-fertőzésben (cirrhosis nélkül) szenvedő betegtől származó adatokon alapul, akiket egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (1175. vizsgálat) 8 hétig kezeltek Vosevivel. A megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a felnőttek körében Vosevivel végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásokkal.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Szívritmuszavarok

Súlyos bradycardia és szívblokk eseteit figyelték meg, amikor a szofoszbuvirt tartalmazó terápiás sémákat amiodaronnal és/vagy más, a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszerrel kombinációban adták (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Bőrbetegségek

Gyakoriság nem ismert: Stevens–Johnson-szindróma.

Laboratóriumi eltérések

Összbilirubin

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az összbilirubinszintnek a normálérték felső határának 1,5-szeresével megegyező vagy annál kisebb mértékű növekedését tapasztalták a cirrhosisban nem szenvedő betegek 4%-ánál, valamint a kompenzált cirrhosisos betegek 10%-ánál az OATP1B1 és az OATP1B3 voxilaprevirrel történő gátlásának tulajdoníthatóan. Az összbilirubinszintek csökkentek a Vosevi-kezelés befejezése után.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A szofoszbuvir biztonságosságát ledipasvirrel vagy velpataszvirrel fix dóziskombinációban adagolva 154, dialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő beteg bevonásával vizsgálták (4062-es számú és 4063-as számú vizsgálat). Ebben az elrendezésben a GS-331007 (a szofoszbuvir metabolitja) expozíciója 20-szorosra emelkedett, meghaladva azokat a szinteket, ahol a preklinikai vizsgálatokban mellékhatásokat tapasztaltak. Ebben a korlátozott klinikai biztonságossági adatkészletben a mellékhatások és a halálesetek aránya nem emelkedett meg egyértelműen az ESRD-ben szenvedő betegeknél vártakhoz képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A legnagyobb dokumentált adag a szofoszbuvir esetében egy egyszeri 1200 mg-os adag, a velpataszvir esetében pedig egy egyszeri 500 mg-os adag, a voxilaprevir esetében pedig egy egyszeri 900 mg-os volt. Az egészséges felnőtt önkéntesekkel végzett szofoszbuvir és velpataszvir vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen hatást ezeknél a dózisszinteknél, míg a mellékhatások hasonló gyakorisággal és súlyossággal fordultak elő, mint a placebót kapó csoportokban. A leggyakoribb mellékhatások a 900 mg voxilaprevirt kapott betegeknél a hasmenés (34%), hányinger (17%) és fejfájás (9%) volt.

A Vosevi túlادagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túlادagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. A Vosevi túlادagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízissel a szofoszbuvir elsődleges keringő metabolitja, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható, az extrakciós arány 53%. Hemodialízis valószínűleg nem eredményezi a velpataszvir vagy voxilaprevir jelentős mértékű eltávolítását, mert a velpataszvir és voxilaprevir nagymértékben kötődnek plazmafehérjékhez.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek; Közvetlen hatású vírusellenes szerek, ATC kód: J05AP56

Hatásmechanizmus

A szofoszbuvir a vírus replikációjához szükséges HCV NS5B RNS-függő RNS-polimeráz pangenotípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid prodrug, amely intracelluláris

metabolizmuson megy keresztül. Ennek során farmakológiailag aktív uridinanalóg-trifoszfát (GS-461203) képződik, amelyet az NS5B-polimeráz képes a HCV RNS-be beépíteni, és ezután láncterminátorként viselkedik. Egy biokémiai vizsgálatban a GS-461203 gátolta a HCV 1b, 2a, 3a és 4a genotípusok rekombináns NS5B aktivitását. A GS-461203 sem a humán DNS- és RNS-polimerázokat, sem a mitokondriális RNS-polimerázt nem gátolja.

A velpataszvir pángenotípusos gátlója a HCV NS5A-proteáznak, amely szükséges a vírusreplikációhoz.

A voxilaprevir pángenotípusos gátlója a HCV NS3/4A-proteáznak. A voxilaprevir az NS3/4A proteáz nem kovalens, reverzibilis gátlójaként hat.

Antivirális hatás

A laboratóriumi törzsekből származó, NS5B-, NS5A- és NS3-proteázszekvenciákat kódoló, teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok ellen a szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir 50%-ban hatásos koncentrációértékei (EC₅₀) a 4. táblázatban szerepelnek. A klinikai izolátumok ellen a szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir EC₅₀-értékei az 5. táblázatban szerepelnek.

4. táblázat: A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok elleni hatása

Replikonok genotípusa	Szofoszbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpataszvir EC ₅₀ , nM ^a	Voxilaprevir EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005-0,016 ^c	3,7-4,5 ^e
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c	1,8-6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^e
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14-25 ^b	0,006-0,009	3,0-4,0 ^e
6c	NA	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	NA	NA	2,9 ^f

NA: Nincs adat

- Több, azonos laboratóriumi replikont alkalmazó kísérletből származó átlagérték.
- 2b-, 5a- vagy 6a-genotípusokból származó, NS5B-géneket hordozó stabil kiméra 1b-replikonokat alkalmaztak a vizsgálathoz.
- Különböző teljes hosszúságú NS5A-replikontörzsek, illetve L31 vagy M31-polimorfizmust tartalmazó teljes hosszúságú NS5A-géneket hordozó kiméra NS5A-replikontörzsek vizsgálatával szerzett adatok.
- A 9-184. NS5A-aminosavakat hordozó kiméra NS5A-replikon vizsgálatával szerzett adatok.
- A *Renilla* luciferázt kódoló replikonokat expresszáló stabil sejtvonalai.
- Átmenetileg transzfektált replikonokból kapott adatok.

5. táblázat: A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir klinikai izolátumokból származó NS5A-t, NS5B-t vagy NS3 proteázt hordozó tranziens replikonok elleni hatása

Replikonok genotípusa	Klinikai izolátumokból származó NS5B-t hordozó replikonok		Klinikai izolátumokból származó NS5A-t hordozó replikonok		Klinikai izolátumokból származó NS3 proteázt hordozó replikonok	
	Klinikai izolátumok száma	Medián szofoszbuvir EC ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Medián velpataszvir EC ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Medián voxilaprevir EC ₅₀ , nM (tartomány)
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)

Replikonok genotípusa	Klinikai izolátumokból származó NS5B-t hordozó replikonok		Klinikai izolátumokból származó NS5A-t hordozó replikonok		Klinikai izolátumokból származó NS3 proteáz hordozó replikonok	
	Klinikai izolátumok száma	Medián szofoszbuvir EC ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Medián velpataszvir EC ₅₀ , nM (tartomány)	Klinikai izolátumok száma	Medián voxilaprevir EC ₅₀ , nM (tartomány)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

NA = Nincs adat

A 40%-os humán szérum jelenléte nem volt hatással a szofoszbuvir anti-HCV aktivitására, viszont rendre 13-ad és 6,8-ed részére való csökkenést okozott a velpataszvir és voxilaprevir anti-HCV aktivitásában az 1a-genotípusú HCV-replikonokkal szemben.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A szofoszbuvirra az NS5B S282T szubsztitúciót választották ki a 1–6-os genotípus replikonjában, és ezt kapcsolatba hozták a szofoszbuvirra való érzékenység felére, –18-ad részére való csökkenésével.

A velpataszvir esetében az 1-6-os genotípus replikonokban a legalább két genotípus esetén szelektált rezisztenciával társuló szubsztitúciók a következők voltak: L31I/V és Y93H. Az NS5A rezisztencia-asszociált vírusvariánsok (RAV-ok) irányított mutagenézise azt igazolta, hogy a velpataszvirral szembeni érzékenység kevesebb mint 100-ad részére való csökkenését eredményező szubsztitúciók 1a-genotípus esetén az M28G, A92K és Y93H/N/R/W, 1b-genotípus esetén az A92K, 2b-genotípus esetén a C92T és Y93H/N, 3-as genotípus esetén az Y93H, illetve 6-os genotípus esetén az L31V és P32A/L/Q/R. A 2a-, 4a-, illetve 5a-genotípusokban tesztelt egyedi RAV-ok egyike sem vezetett a velpataszvirral szembeni érzékenység kevesebb mint 100-ad részére való csökkenéséhez.

A voxilaprevir 1–6-os genotípusú replikonjai esetében a 2 vagy több genotípusban kiválasztott rezisztenciával társuló helyettesítések a Q41H, az A156V/T/L és a D168E/H/Y voltak. Az ismert NS3 RAV-ok helyspecifikus mutagenézise azt mutatta, hogy a voxilaprevirre való érzékenység >100-ad részére való csökkenését okozó helyettesítések az A156V, az A156T vagy az A156L az 1a, 1b, 2a, 3a és 4-es genotípusokban. Nem volt olyan tesztelt egyedi RAV a 2b, 5a, 6a genotípusokban, amely >100-ad részére való csökkenést okozott volna a voxilaprevir érzékenységben.

Mind a velpataszvir, mind a voxilaprevir esetében a RAV-ok kombinációi gyakran nagyobb érzékenységszökkenést mutattak, mint az egyes RAV-ok egyedül.

Keresztrezisztencia sejtkultúrában

A voxilaprevir *in vitro* aktivitást mutat a legtöbb olyan NS3 RAV ellen, amely az első generációs NS3/4A proteáz-gátlókkal szemben rezisztenciát mutat. Ezen túlmenően a velpataszvir *in vitro*

aktivitást mutat a legtöbb olyan NS5A RAV ellen, amely ledipasvirra és daklataszvirra rezisztens. A szofoszbuvir, a velpataszvir és a voxilaprevir teljes aktivitást mutattak azokkal a szubsztitúciókkal szemben, amelyek a DAA-k egyéb, más hatásmechanizmussal rendelkező osztályába tartozó szereivel szemben rezisztenciát mutatnak, pl. a voxilaprevir teljesen aktív volt a NS5A és NS5B NI RAV-okkal szemben.

Klinikai vizsgálatokban

DAA kezelésben részesült felnőtt betegek bevonásával végzett vizsgálatok

Az NS5A-gátlóban már részesült, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevirrel 12 héten keresztül a POLARIS-1 vizsgálatban (lásd 10. táblázat) kezelt 263 beteg közül 7 (3%) betegnél (2 1-es genotípusú, 4 3-as genotípusú, és 1 4-es genotípusú) nem érte el a tartós virológiai választ (SVR12) és így alkalmas volt a rezisztenciaelemzésre. A kezelés be nem tartása következtében, a farmakokinetikai adatokkal alátámasztva 6 beteg visszaesett, és 1-nél a virológiai áttörés következett be. Egy 1a genotípusú és a virológiai áttörésben érintett betegnél kialakultak az L31M és Y93H NS5A RAV-ok. Egy 4d genotípusú relapszált betegnél Y93H NS5A RAV alakult ki. A többi 5 relapszált betegnél nem alakultak ki NS3, NS5A, vagy NS5B nukleozid-gátló (nucleoside inhibitor, NI) RAV-ok.

A DAA-kezelésben már részesült, szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevirrel 12 héten át a POLARIS-4 (lásd a 11. táblázatot) vizsgálatban kezelt 182 beteg közül 1 (1%) beteg relapszált és minősült alkalmassá a rezisztenciaelemzésre. Ennél az 1a genotípusú HCV-vel fertőzött betegnél nem alakultak ki NS3, NS5A vagy NS5B NI RAV-ok.

DAA-naív felnőtt betegek bevonásával végzett vizsgálatok

A POLARIS-2 szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir 8 hetes kezelési csoportjában (lásd 12. táblázat) összesen 501-ből 21 (4%) betegnél (16 1-es genotípusú, 2 2-es genotípusú, 2 4-es genotípusú és 1 5-ös genotípusú) lett alkalmas relapszus miatt a rezisztenciaelemzésre. E 21 beteg közül 1 betegnek volt kialakulóban lévő Q30R és L31M NS5A RAV-val rendelkező vírusa a kezelés sikertelenségekor. A kezelés sikertelenségekor a 21 beteg egyikénél sem alakultak ki NS3 és NS5B NI RAV-ok. A szofoszbuvir/velpataszvir 12 hetes kezelési csoportban a 440 beteg közül összesen 3 beteg (2-en 1. genotípusúak illetve 1 4. genotípusú) (összesen 1%) lett alkalmas rezisztenciaelemzésre relapszusa miatt. Ezen 3 beteg közül 1 betegnek (33%) volt kialakulóban lévő NS5A RAV Y93N-nel rendelkező vírusa a kezelés sikertelenségekor. Ezen 3 beteg egyikénél sem alakultak ki NS3 vagy NS5B NI RAV-ok.

A POLARIS-3 szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir 8 hetes kezelési csoportjában (lásd 14. táblázat) 110-ből 2 (2%) beteg (3-as genotípus) lett alkalmas relapszus miatt rezisztenciaelemzésre. Ezen betegek egyikénél sem alakultak ki NS3, NS5A és NS5B NI RAV-ok. A szofoszbuvir/velpataszvir 12 hetes kezelési csoportban a 109 beteg közül összesen 2 (2%) lett alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai sikertelenség miatt. Mindkét betegnek volt kialakulóban lévő NS5A RAV Y93H-val rendelkező vírusa a kezelés sikertelenségekor. E betegek egyikénél sem alakultak ki NS3 vagy NS5B NI RAV-ok.

A kiindulási rezisztenciával társuló HCV-variánsok hatása a kezelés kimenetelére

DAA-kezelésben már részesült felnőtt betegek bevonásával végzett vizsgálatok

Elemzéseket végeztek a korábban is meglévő, a vizsgálat megkezdésekor fennálló kiindulási NS3 és NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálatára olyan betegeknél, akiket korábban DAA-val kezeltek, és szofoszbuvirt/velpataszvirit/voxilaprevirt kaptak 12 hétig a POLARIS-1 és POLARIS-4 vizsgálatban. Ezeket mutatja a 6. táblázat.

6. táblázat: Az SVR12 a vizsgálat megkezdésekor fennálló NS3 vagy NS5A RAV-val rendelkező, illetve nem rendelkező, DAA-kezelésben már részesült betegeknél, vizsgálatonként

	szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir 12 hét	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
NS3 vagy NS5A RAV-ok nincsenek	98% (42/43)	99% (85/86)
Bármilyen NS3 vagy NS5A RAV	97% (199/205)	100% (83/83)
Csak NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Csak NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 és NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
Nem határozták meg sem az NS3, sem az NS5A RAV-ot ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Betegek, akiknél az NS3 és/vagy NS5A génszekvenálás sikertelen volt

Az SVR12 19-ből 18 (95%) betegnél teljesült, akik a vizsgálat megkezdésekor a POLARIS-1-ben rendelkeztek NS5B NI RAV-okkal, beleértve 2 olyan beteget is, akiknél a vírusban a vizsgálat megkezdésekor az NS5A RAV-ok mellett megvolt az S282T NS5B NI RAV. A POLARIS-4-ben, összesen 14 betegnél voltak a vírusban NS5B NI RAV-ok a vizsgálat megkezdésekor és mindegyikük elérte az SVR12-t.

DAA-naiv felnőtt betegek bevonásával végzett vizsgálatok

Elemzéseket végeztek a vizsgálat megkezdésekor már meglévő NS3 és NS5A RAV-ok és kezelés eredménye közötti kapcsolat felderítésére olyan betegeknél, akiket korábban nem kezeltek DAA-val és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevirt kaptak 8 hétig a POLARIS-2 és POLARIS-3 vizsgálatokban. Ezeket a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: Az SVR12 a vizsgálat megkezdésekor NS3 vagy NS5A RAV-val nem rendelkező, illetve nem rendelkező DAA-naiv betegeknél, vizsgálatonként

	szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir 8 hét	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Nincs NS3 vagy NS5A RAV	98% (224/229)	98% (80/82)
Bármilyen NS3 vagy NS5A RAV	94% (234/250)	100% (23/23)
Csak NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Csak NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 és NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
Nem határozták meg sem az NS3, sem az NS5A RAV-ot ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Betegek, akiknél az NS3 és/vagy NS5A génszekvenálás sikertelen volt

A SVR12-t mind a 39 betegnél elérték, akiknél a POLARIS-2-ben a vizsgálat megkezdésekor voltak NS5B NI RAV-ok, és 3 közül 2 (67%) betegnél a POLARIS-3-ban. Az S282T NS5B NI RAV nem volt kimutatható egyetlen betegnél sem a POLARIS-2 és a POLARIS-3 vizsgálatokban. A POLARIS-2-ben az 1a genotípusú betegek körében az SVR12 87%-os volt (53/61) azoknál, akik Q80K/L/R RAV-okkal rendelkeztek és 94%-os (99/105) azoknál, akik nem rendelkeztek Q80K/L/R RAV-okkal.

Gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálat

A kiindulási NS3, NS5A és NS5B szekvenciákra vonatkozó adatokat 21 olyan gyermeknél és serdülőnél vették fel egy II. fázisú vizsgálatban, akiknek az életkora 12 év és legfeljebb 18 év között volt, és akiket korábban nem kezeltek DAA kezelési sémával. A 21 betegből 1-nél mutattak ki a kiinduláskor NS3, 10-nél NS5A és/vagy 3 betegnél NS5B NI RAV-okat. 8 hetes Vosevi-kezelést követően az SVR12-t mind a 21 beteg elérte, ideértve azokat a betegeket is, akiknél a kiinduláskor NS3, NS5A és/vagy NS5B NI RAV-ok voltak.

Klinikai hatásosság

A Vosevi (szofoszbuvir [SOF]/velpataszvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) hatásosságát négy, III. fázisú vizsgálatban (két vizsgálat DAA-kezelésben már részesült és két vizsgálat DAA-naiv betegeknél) értékelték ki 1-6-os genotípusú HCV-fertőzött, cirrrosisban nem szenvedő vagy kompenzált cirrrosisban szenvedő felnőtt betegeknél, amint az a 8. táblázatban látható. Valamennyi vizsgálat demográfiai adatai és a vizsgálat megkezdésekor meglévő jellemzők a 9. táblázatban láthatók.

8. táblázat: A Vosevi alkalmazásával végzett vizsgálatok

Vizsgálat	Populáció	Vizsgálati karok (Kezelt betegek száma)	További vizsgálati adatok
POLARIS-1 (randomizált, kettős vak)	NS5A-gátlóval már kezelt betegek, GT1-6 cirrrosisval vagy cirrrosis nélkül	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 12 hét (N=263) Placebo 12 hét (N=152) 	Placebo kontrollos vizsgálat, amelyben a GT1 fertőzött betegeket 1:1 arányban randomizáltak SOF/VEL/VOX-ra vagy placebóra 12 héten keresztül. A GT2-6 fertőzött betegeket csak a SOF/VEL/VOX 12 hetes csoportba választották be.
POLARIS-4 (nyílt elrendezésű)	DAA-val már kezelt betegek (akik nem kaptak NS5A-gátlót) GT1-6, cirrrosisval vagy cirrrosis nélkül	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 12 hét (N=182) SOF/VEL 12 hét (N=151) 	GT1-3 fertőzött betegeket 1:1 arányban randomizáltak SOF/VEL/VOX-ra vagy SOF/VEL-re 12 héten keresztül. A GT4-6 fertőzött betegeket csak a SOF/VEL/VOX 12 hetes csoportba választották be.
POLARIS-2 (nyílt elrendezésű)	DAA-naiv betegek, 1-es, 2-es, 4-es, 5-ös és 6-os genotípussal, cirrrosisval vagy cirrrosis nélkül 3-as genotípus cirrrosis nélkül	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 8 hét (N=501) SOF/VEL 12 hét (N=440) 	GT1-4 fertőzött betegeket 1:1 arányban randomizáltak SOF/VEL/VOX-ra 8 héten vagy SOF/VEL-re 12 héten keresztül. A GT5-6 fertőzött betegeket csak a SOF/VEL/VOX 8 hetes csoportba választották be.
POLARIS-3 (nyílt elrendezésű)	DAA-naiv betegek, GT 3-mal és cirrrosisval	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 8 hét (N=110) SOF/VEL 12 hét (N=109) 	Betegeket 1:1 arányban randomizáltak SOF/VEL/VOX-ra 8 héten vagy SOF/VEL-re 12 héten keresztül.

DAA: közvetlen hatású antivirális szer; GT: genotípus; SOF: szofoszbuvir; VEL: velpataszvir; VOX: voxilaprevir

9. táblázat: A POLARIS-1, -2, -3 és -4 vizsgálatokba bevont betegek demográfiai és a vizsgálat megkezdésekor fennálló jellemzői

	DAA-kezelésben már részesült betegek bevonásával végzett vizsgálatok		DAA-naiv betegek bevonásával végzett vizsgálatok	
A betegek csoportosítása:	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Életkor (év) medián (tartomány)	59 (27–84)	58 (24–85)	55 (18–82)	56 (25–75)
Férfi	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Rassz</i>				
Fekete bőrű/Afroamerikai	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Fehér bőrű	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Spanyolajkú/latino	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
1b genotípus	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
2-es genotípus	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
3-as genotípus	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)

	DAA-kezelésben már részesült betegek bevonásával végzett vizsgálatok		DAA-naív betegek bevonásával végzett vizsgálatok	
A betegek csoportosítása:	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
4-es genotípus	5%(22)	5,7% (19)	13% (120)	0
5-ös genotípus	< 1% (1)	0	2% (18)	0
6-os genotípus	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
HCV RNS ≥ 800 000 NE/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Kompenzált cirrhosis	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Vizsgálóhely</i>				
USA	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Nem USA	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS-szintjét a COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-teszttel (2.0-ás verzió) mérték, a vizsgálat alsó mérés határa (lower limit of quantification, LLOQ) 15 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arányának meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) volt, amely a meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelentette, a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva (SVR12).

*DAA-kezelésben részesült betegek bevonásával végzett vizsgálatok
NS5A-gátlót már kapott felnőttek (POLARIS-1)*

A 10. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását HCV genotípusonként a POLARIS-1 vizsgálatban. Az előzetes DAA terápiás sikertelenség és a Vosevi első dózisának alkalmazása között eltelt medián időtartam a POLARIS-1 vizsgálatban résztvevő betegek esetében 39 hét volt (11-299 hét). A placebo csoportban egyetlen beteg sem ért el SVR4-t.

10. táblázat: Az SVR12 előfordulása NS5A-gátlót már kapott betegeknél a POLARIS-1* vizsgálatban HCV-genotípusonként

	SOF/VEL/VOX 12 hét (n = 263)								
	Összesen (minden GT) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Összesen ^b (n = 150)					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<i>Eredmény az SVR nélküli betegeknél</i>									
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Relapszus ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Egyéb ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genotípus

*A leggyakoribb korábbi NS5A-gátlók a ledipasvir (LDV) (51%), daklatasvir (27%), és az ombitasvir (11%) voltak.

a. Egy meghatározatlan genotípusú beteg elérte az SVR12-t.

b. Négy betegnek az 1a genotípustól vagy az 1b genotípustól eltérő volt az 1-es genotípus altípusa; mind a 4 beteg elérte az SVR12-t.

c. Annak az 1 betegnek a kezelés közbeni virológiai válasz hiányára vonatkozó farmakokinetikai adatai, aki nem tartotta be a kezelést.

d. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

e. Egyéb betegek, akiknél hiányosak az adatok és azok, akik abbahagyták a kezelést a virológiai szuppresszió előtt.

DAA-kezelésben már részesült felnőtt betegek, akik nem kaptak NS5A-gátlót (POLARIS-4)

A 11. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását HCV genotípusonként és virológiai eredmények szerint a POLARIS-4 vizsgálatban. Az előzetes DAA kudarc és a Vosevi vagy szofoszbuvir/velpataszvir első dózisének alkalmazása között eltelt medián időtartam a POLARIS-4 vizsgálatban résztvevő betegek esetében 76 hét volt (10-549 hét).

11. táblázat: Az SVR12 előfordulása HCV genotípusonként és virológiai eredmények szerint a POLARIS-4 vizsgálatban

	SOF/VEL/VOX 12 hét (n = 182)	SOF/VEL 12 hét (n = 151)
Összesített SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)
1-es genotípus	97% (76/78)	91% (60/66)
1a genotípus	98% (53/54)	89% (39/44)
1b genotípus	96% (23/24)	95% (21/22)
2-es genotípus	100% (31/31)	97% (32/33)
3-as genotípus	96% (52/54)	85% (44/52)
4-es genotípus	100% (19/19)	0/0
<i>Eredmény az SVR nélküli betegeknél</i>		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya ^a	0/182	1% (1/151)
Relapszus ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Egyéb ^c	2% (3/182)	0/151

a. A betegek többségénél (85%) nem volt sikeres egy szofoszbuvirt tartalmazó korábbi kezelési rend.

b. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c. Egyéb betegek, akiknél hiányosak az adatok, és akik abbahagyták a kezelést a virológiai szuppresszió előtt.

DAA-naiv betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok

DAA-naiv felnőttek 1-es, 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös vagy 6-os HCV fertőzéssel (POLARIS-2)

A 12. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását HCV genotípusonként és virológiai eredmények szerint a POLARIS-2 vizsgálatban.

12. táblázat: Az SVR12 előfordulása HCV genotípusonként és virológiai eredmények szerint a POLARIS-2* vizsgálatban

	SOF/VEL/VOX 8 hét (n = 501)	SOF/VEL 12 hét (n = 440)
Összesített SVR12^a	95% (477/501)	98% (432/440)
1-es genotípus ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
1a genotípus	92% (155/169)	99% (170/172)
1b genotípus	97% (61/63)	97% (57/59)
2-es genotípus	97% (61/63)	100% (53/53)
3-as genotípus	99% (91/92)	97% (86/89)
4-es genotípus	94% (59/63)	98% (56/57)
5-ös genotípus	94% (17/18)	0/0
6-os genotípus	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Eredmény az SVR nélküli betegeknél</i>		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/501	0/440
Relapszus ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Egyéb ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* A POLARIS-2-be bevont betegek 23%-a kapott korábbi interferon alapú kezelést.

a. Két, nem meghatározott genotípusú beteg a SOF/VEL/VOX csoportban elérte az SVR12-t.

b. Két, az 1a vagy 1b genotípustól eltérő 1-es genotípusa volt, és mindkét beteg elérte az SVR12-t

c. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

d. Egyéb betegek, akiknél hiányosak az adatok, és akik abbahagyták a kezelést a virológiai szuppresszió előtt.

A POLARIS-2 vizsgálat során a Vosevi-vel 8 hétig tartó kezelésnek a 12 hetes szofoszbuvir/velpataszvir kezeléshez viszonyított noninferioritása nem igazolódott, egy előre

meghatározott –5%-os határértékkel. Az SVR12 különbségét az 1a genotípusú fertőzéses és/vagy cirrhotikus betegeknek kapott alacsonyabb válaszarány okozta. Az 1a genotípussal rendelkező, cirrhosis nélküli, a Vosevi-vel 8 héten át kezelt betegeknek a kimenetelt a következő, a vizsgálat kezdetekor fennálló tényezők befolyásolták: BMI \geq 30 kg/m², Q80K/L/R RAV-ok, IL28B non-CC, HCV RNS \geq 800 000 NE/ml. Az SVR12 98% volt azoknál, akiknél kettő vagy kevesebb tényező állt fenn, és 81%, azoknál, akiknél három vagy négy tényező állt fenn. A cirrhosis megléte szerinti SVR12 értékek a POLARIS-2 vizsgálatban, HCV genotípusok szerint a 13. táblázatban láthatók.

13. táblázat: Az SVR12 előfordulása HCV genotípusonként és virológiai eredmények szerint a 8 hetes Vosevi kezelést kapott cirrhosis nélküli és cirrhotikus betegeknek a POLARIS-2 vizsgálatban

	SOF/VEL/VOX 8 hét	
	Cirrhotikus nélkül (411/501)	Cirrhotikus (90/501)
Összesített SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)
1-es genotípus ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
1a genotípus	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
1b genotípus	98% (52/53)	90% (9/10)
2-es genotípus	96% (47/49)	100% (14/14)
3-as genotípus	99% (90/91)	100% (1/1)
4-es genotípus	96% (51/53)	80% (8/10)
5-ös genotípus	94% (16/17)	100% (1/1)
6-os genotípus	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>SVR nélküli betegek eredményei</i>		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/411	0/90
Relapszus ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Egyéb ^e	<1% (2/411)	1% (1/90)

- Két, cirrhosis nélküli beteg meghatározatlan genotípussal a SOF/VEL/VOX csoportban elérte az SVR12-t.
- Egy, nem cirrhotikus betegnek az 1a genotípustól vagy az 1b genotípustól eltérő volt az 1-es genotípus altípusa; a beteg elérte az SVR12-t.
- Az SVR12 89%-os az USA-beli vizsgálóhelyeken bevont 1a genotípusú betegeknek, és 97%-os az USA-n kívüli vizsgálóhelyeken bevont 1a genotípusú betegeknek
- A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.
- Egyéb betegek, akiknél hiányosak az adatok, és akik abbahagyták a kezelést a virológiai szuppresszió előtt.

DAA-naiv felnőttek 3-as genotípusú HCV-fertőzéssel és kompenzált cirrhotissal (POLARIS-3)
A 14. táblázat mutatja be az SVR12 előfordulását és a virológiai eredményeket a POLARIS-3 vizsgálatban.

14. táblázat: Az SVR12 előfordulása és virológiai eredmények a POLARIS-3 vizsgálatban (HCV 3-as genotípus kompenzált cirrhotissal)*

	SOF/VEL/VOX 8 hét (n = 110)	SOF/VEL 12 hét (n = 109)
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>SVR nélküli betegek eredményei</i>		
Kezelés közbeni virológiai válasz hiánya	0/110	1% (1/109)
Relapszus ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Egyéb ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* A POLARIS-3-ba bevont betegek 29%-a kapott korábban interferon alapú kezelést.

- A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés közbeni utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.
- Egyéb betegek, akiknél hiányosak az adatok, és akik abbahagyták a kezelést a virológiai szuppresszió előtt.

Korábban szofosbuvirt/velpataszvrt tartalmazó terápiás sémákkal kezelt felnőttek

A 12 hetes Vosevi-kezelést olyan betegeknek értékelték, akiket korábban szofosbuvirt/velpataszvrt tartalmazó terápiás sémával kezelték. Az újbóli kezelésig eltelt medián idő 414 nap volt (tartomány: 198–1271 nap). A bevont 31 betegből 74% (23/31) volt férfi, 81% (25/31) fehér bőrű, 71%-uk (22/31)

kiindulási testtömegindexe $< 30 \text{ kg/m}^2$, 48%-uknak (15/31) kompenzált cirrhosisa volt, 58%-uk (18/31) korábban szofoszbuvirt, velpataszvirt és voxilaprevirt kapott, 42%-uk (13/31) pedig szofoszbuvirt és velpataszvirt. A legtöbb beteg 1-es genotípusú (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) vagy 3-as genotípusú (26% (8/31)) HCV-fertőzésben szenvedett. A teljes SVR12-arány 100% (31/31) volt.

Idős betegek

A Vosevi-t alkalmazó klinikai vizsgálatokban 189 beteg volt 65 éves vagy annál idősebb (a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban az összes beteg 17%-a). A 65 éves és annál idősebb betegeknél megfigyelt válaszarány minden kezelési csoport esetén hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb betegeknél megfigyelthez.

Gyermekek és serdülők

A 8 hetes szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kezelés hatásosságát HCV-fertőzött, 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél egy II. fázisú, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (1175. vizsgálat) értékelték 21, DAA-val korábban nem kezelt betegnél.

A kezelt 21 beteg körében a medián életkor 14 év volt (tartomány: 12–16); a betegek 62%-a nő volt, 76% fehér bőrű, 5% fekete bőrű és 10% ázsiai; 10% spanyolajkú/latino. Az átlagos testtömeg 54 kg (tartomány: 38–86 kg); az átlagos testtömegindex $20,5 \text{ kg/m}^2$ (tartomány: $17\text{--}32 \text{ kg/m}^2$); 52%-uknál volt a kiindulási HCV RNS-szint $\geq 800\,000 \text{ NE/ml}$. Az 1-es genotípusú HCV-vel diagnosztizált betegek aránya 29%, a 2-es genotípusú betegek aránya 19%, a 3-as genotípusú betegek aránya 43%, a 4-es genotípusú betegek aránya 10% volt, és egyik betegnél sem állt fenn ismert cirrhosis. A betegek többsége (76%) vertikális fertőzésátvitel során fertőződött meg. Az SVR12-arány összességében 100% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szofoszbuvir, a GS-331007, a velpataszvir és voxilaprevir farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál, illetve krónikus hepatitis C-ben szenvedő betegeknél vizsgálták.

Szofoszbuvir

A Vosevi orális alkalmazását követően a szofoszbuvir gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációt az adag alkalmazása után 2 órával mérték. A GS-331007 medián plazma csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4 órával mérték. A HCV fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} és C_{\max} értékek a szofoszbuvirra ($n = 1038$) $1665 \text{ ng}\cdot\text{óra/ml}$, valamint 678 ng/ml voltak; az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} és C_{\max} értékek a GS-331007-ra ($n = 1593$) $12\,834 \text{ ng}\cdot\text{óra/ml}$ valamint 744 ng/ml voltak, a szofoszbuvir és a GS-331007 AUC_{0-24} valamint a C_{\max} értékei hasonlóak voltak az egészséges felnőtt alanyoknál és a HCV fertőzéses betegek esetében.

Velpataszvir

A velpataszvir medián plazma csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4 órával mérték. A HCV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} és C_{\max} értékek a velpataszvirra ($n = 1595$) $4041 \text{ ng}\cdot\text{óra/ml}$ valamint 311 ng/ml voltak. Az egészséges alanyokhoz viszonyítva ($n = 137$), a velpataszvir AUC_{0-24} és C_{\max} értékei 41%-kal és 39%-kal alacsonyabbak voltak a HCV-vel fertőzött betegeknél.

Voxilaprevir

A voxilaprevir medián csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4 órával mérték. A HCV fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} és C_{\max} értékei a voxilaprevirre ($n = 1591$) $2577 \text{ ng}\cdot\text{óra/ml}$ és 192 ng/ml voltak. Az egészséges alanyokhoz viszonyítva ($n = 63$), a voxilaprevir AUC_{0-24} , valamint C_{\max} értékei egyaránt 260%-kal magasabbak voltak a HCV-vel fertőzött betegek esetében.

Ételek hatása

Amikor a Vosevi-t vagy komponenseit együtt étellel adagolták, akkor a szofoszbuvir AUC_{0-inf} és C_{max} értékei rendre 64–144%-kal és 9–76%-kal voltak magasabbak; a velpataszvir AUC_{0-inf} és C_{max} értékei rendre 40–166%-kal és 37–187%-kal voltak magasabbak; a voxilaprevir AUC_{0-inf} és C_{max} értékei rendre 112–435%-kal és 147–680%-kal voltak magasabbak. A GS-331007 AUC_{0-inf} értéke nem változott, és a C_{max} értéke 19–35%-kal volt alacsonyabb, amikor a Vosevi-t vagy komponenseit együtt étellel adagolták.

Eloszlás

A szofoszbuvir körülbelül 61-65%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1-20 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya kb. 0,7-nek adódott.

A velpataszvir több mint 99%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 0,09-1,8 µg/ml-es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,5 és 0,7 között volt.

A voxilaprevir több mint 99%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-voxilaprevir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,5 és 0,8 között mozgott.

Biotranszformáció

A szofoszbuvir nagymértékben metabolizálódik a májban, amelynek eredményeként a farmakológiailag aktív nukleozidanalóg-trifoszfát GS-461203 képződik. A metabolikus aktivációs útvonal a molekula karboxilészter-csoportját érintő, a humán katepszin A (CatA) vagy karboxilészteráz-1 (CES1) által katalizált szakaszos hidrolízisből, valamint a hisztidin triád nukleotidkötő protein-1 (HINT1) által katalizált foszforamidát hasításból, majd a pirimidin nukleotid-bioszintézisének útvonalán történő foszforilációból áll. A defoszforiláció eredményeképpen a nukleozid metabolit GS-331007 képződik, amely hatékonyan már nem refoszforilálható, és *in vitro* nincs anti-HCV-aktivitása. A [^{14}C]-szofoszbuvir 400 mg-os adagjának egyszeri orális alkalmazásakor az összesített szisztémás expozíció megközelítőleg > 90%-áért a GS-331007 felelős.

A velpataszvir elsősorban a CYP2B6, CYP2C8, és CYP3A4 lassú turnoverú szubsztrátja. A [^{14}C]-velpataszvir 100 mg-os adagjának egyszeri alkalmazásakor a plazmában jelentkező radioaktivitás legnagyobb részéért (> 98%) a kiindulási gyógyszervegyület felelős. Emberi plazmában a monohidroxilált és demetilált velpataszvir metabolitokat azonosították. A székletben a változatlan formában lévő velpataszvir a fő vegyület.

A voxilaprevir elsősorban a CYP3A4 lassú turnoverú szubsztrátja. A [^{14}C]-voxilaprevir 100 mg-os adagjának egyszeri orális alkalmazásakor a plazmában jelentkező radioaktivitás legnagyobb részéért (kb. 91%) a kiindulási gyógyszervegyület felelős. Emberi plazmában a hidroxilált és demetilált voxilaprevir metabolitokat azonosították. A székletben a változatlan formában lévő voxilaprevir a fő speciesz.

Elimináció

A [^{14}C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [^{14}C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvir vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvir. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő

eliminációs útvonala. A Vosevi alkalmazását követően a szofoszbuvir terminális felezési idejének mediánja 0,5 óra, míg a GS-331007-é 29 óra.

A [¹⁴C]-velpataszvir egyszeri, 100 mg-os orális adagjának alkalmazását követően a [¹⁴C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése 95% volt, amelyből körülbelül 94% a székletben és 0,4% a vizeletben volt megtalálható. A székletben a változatlan formában lévő velpataszvir a fő entitás, amely az alkalmazott dózis átlag 77%-ának felel meg, ezt követi a monohidroxilált velpataszvir (5,9%) és a demetilált velpataszvir (3,0%). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a kiindulási gyógyszervegyület epével történő kiválasztása az egyik fő eliminációs útvonal a velpataszvir esetében. A Vosevi alkalmazását követően a velpataszvir terminális felezési idejének mediánja megközelítőleg 17 óra.

A [¹⁴C]-voxilaprevir egyszeri, 100 mg-os orális dózisének alkalmazását követően után a [¹⁴C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése 94%-os volt, és az összes radioaktivitást a székletből, és nem a vizeletből mérték. A székletben a fő speciesz a változatlan voxilaprevir volt, a beadott dózis átlag 40%-os értékével. A székletben azonosított további voxilaprevir metabolitok között volt a bélben képződő dez-[metil-ciklo-propil-szulfonamid]-voxilaprevir (22,1%), a dehidro-voxilaprevir (7,5%), és két dez-[metil-ciklo-propil-szulfonamid]-oxi-voxilaprevir metabolit (5,4% és 3,9%). A kiindulási gyógyszervegyület epével történő kiválasztása volt a voxilaprevir legfőbb eliminációs útvonala. A Vosevi alkalmazását követően a voxilaprevir terminális felezési idejének mediánja megközelítőleg 33 óra volt.

Linearitás/nemlinearitás

A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC-értékei a 200-1200 mg-os dózistartományban közel dózisarányosak. A velpataszvir AUC értéke az arányosnál nagyobb mértékben nő az 5–50 mg-os dózistartományban, és arányosnál kisebb mértékben az 50–450 mg-os dózistartományban, jelezve, hogy a velpataszvir felszívódása az oldhatóság miatt korlátozott. A voxilaprevir (étkezés után vizsgált) AUC növekedése a dózisarányosnál nagyobb a 100–900 mg-os dózistartományban.

A szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása *in vitro*

A szofoszbuvir, a velpataszvir és a voxilaprevir szubsztrátja a P-gp és a BCRP gyógyszertranszportereknek, míg a GS-331007 nem az. A voxilaprevir és kisebb mértékben a velpataszvir az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak is szubsztrátjai. *In vitro* a velpataszvirnek elsősorban a CYP2B6, CYP2C8 és CYP3A4 általi, a voxilaprevirnek elsősorban a CYP3A4 általi lassú metabolikus turnover-t is megfigyelték.

A szofoszbuvir és a GS-331007 nem gátlói a P-gp, BCRP, multidrogrezisztencia-asszociált fehérje 2 (MRP2), epesóexport pumpa (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 és a szerves kation transzporter (OCT) 1 gyógyszertranszportereknek, és a GS-331007 nem gátlója az OAT1-nek, az OAT3-nak, az OCT2-nek és a multidrog és toxin extrúziós fehérje (MATE) 1-nek. A szofoszbuvir és a GS-331007 nem gátlói vagy induktorai a CYP vagy uridin glükuroniltranszferáz (UGT) 1A1 enzimeknek.

A velpataszvir a P-gp, a BCRP, az OATP1B1, az OATP1B3 és OATP2B1 gyógyszertranszporterek gátlója, és a fenti transzporterek részvételével létrejövő gyógyszerkölcsonhatásokban való szerepe elsősorban a felszívódás folyamatára korlátozódik. Klinikailag releváns koncentrációknál a velpataszvir nem gátlója a BSEP, nátrium-taurokolát kotranszporter fehérje (NTCP), OATP1A2 vagy OCT1 májtranszportereknek, az OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 vesetranszportereknek vagy a MATE1 vagy a CYP vagy UGT1A1 enzimeknek.

A voxilaprevir gátlója a P-gp, BCRP, OATP1B1 és OATP1B3 gyógyszertranszportereknek, és a fenti transzporterek részvételével létrejövő gyógyszerkölcsonhatásokban való szerepe elsősorban a felszívódás folyamatára korlátozódik. Klinikailag releváns koncentráció mellett a voxilaprevir nem inhibitora az OCT1 májtranszportereknek, az OCT2, OAT1-, OAT3-vesetranszportereknek, a MATE1 vagy a CYP vagy UGT1A1 enzimeknek.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Rassz és nem

A szofoszbuvir, a GS-331007, a velpataszvir vagy a voxilaprevir tekintetében nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a rasszok, illetve nemek között.

Idősek

A HCV-fertőzött betegeknél végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az elemzett (18-85 éves) életkortartományban az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir-, GS-331007-, velpataszvir- vagy voxilaprevir-expozícióra. Azon 75 és 84 év közötti 13 betegnél, akikre vonatkozóan van rendelkezésre álló farmakokinetikai adat, a voxilaprevir átlagos expozíciója 93%-kal magasabb volt, mint a 18 és 64 év közötti betegeknél megfigyelt átlagos expozíció.

Vesekárosodás

A 15. táblázat összefoglalja a különböző fokú vesekárosodás (RI) azon hatásait, amelyeket a Vosevi komponenseinek expozícióira gyakorol, összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkal, ahogy az a szövegben az alábbiakban leírva szerepel.

15. táblázat: A különböző fokú vesekárosodás hatása a SOF, a GS-331007, velpataszvir és voxilaprevir expozíciókra (AUC), összehasonlítva normál vesefunkciójú betegekkal

	HCV-negatív alanyok					HCV-fertőzött alanyok	
	Enyhe RI (eGFR \geq 50 és <80 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Közepesen súlyos RI (eGFR \geq 30 és <50 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Súlyos RI (eGFR <30 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Hemodialízist igénylő ESRD		Súlyos RI (eGFR <30 ml/ perc/ 1,73 m ²)	Hemodialízis t igénylő ESRD
				Adagolás 1 órával a hemodialízis előtt	Adagolás 1 órával a hemodialízis után		
szofoszbuvir	1,6-szeres \uparrow	2,1-szeres \uparrow	2,7-szeres \uparrow	1,3-szeres \uparrow	1,6-szeres \uparrow	~2-szeres \uparrow	1,8-szeres \uparrow
GS-331007	1,6-szeres \uparrow	1,9-szeres \uparrow	5,5-szeres \uparrow	\geq 10-szeres \uparrow	\geq 20-szoros \uparrow	~7-szeres \uparrow	18-szoros \uparrow
velpataszvir	-	-	1,5-szeres \uparrow	-	-	-	1,4-szeres \uparrow
voxilaprevir	-	-	1,7-szeres	-	-	-	-

A szofoszbuvir farmakokinetikáját enyhe (eGFR \geq 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepesen súlyos (eGFR \geq 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően a normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el.

Azon, súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknél, akik 200 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10), vagy akik 400 mg szofoszbuvirt kaptak ribavirinnel kombinációban (n = 10) 24 héten át, illetve akik 90/400 mg ledipaszvir/szofoszbuvir kezelésben részesültek (n = 18) 12 héten át, a szofoszbuvir és a GS-331007 farmakokinetikája összhangban volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél tapasztaltakkal.

A velpataszvir farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A voxilaprevirt a vese nem eliminálja.

Emellett, a voxilaprevir farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív felnőtt betegeknél vizsgálták a voxilaprevir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A voxilaprevir farmakokinetikáját nem vizsgálták dialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

A szofoszbuvir/velpataszvir II.-III. fázisú klinikai vizsgálataiban a szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir farmakokinetikáját HCV-vel fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő és 12 héten át napi egyszeri 400/100 mg szofoszbuvir/velpataszvir adaggal történő kezelésben részesülő betegeknél vizsgálták, a vesekárosodás nélküli betegekkel összehasonlítva.

Bár a szofoszbuvir, a GS-331007, a velpataszvir és a voxilaprevir fix dóziskombinációinak expozícióit közvetlenül nem vizsgálták HCV-fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő felnőtt betegeknél a Vosevi adagolása után, a szofoszbuvir, a GS-331007 és a velpataszvir expozíciók várhatólag hasonlóak lesznek a szofoszbuvir/velpataszvir 400/100 mg-os adagjával kezelt, HCV-fertőzött, hemodialízisre szoruló, ESRD-ben szenvedő betegeknél tapasztaltakhoz.

Májkárosodás

A szofoszbuvir farmakokinetikáját 400 mg szofoszbuvir 7 napig tartó adagolását követően vizsgálták közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (CPT B- és C stádiumú) szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknél. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC_{0-24} -értéke 126%-kal volt magasabb a közepesen súlyos, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, míg a GS-331007 AUC_{0-24} -értéke 18%, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött felnőtt betegeknél végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (CPT A stádiumú) nincsen klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir- és GS-331007-expozícióra.

A velpataszvir farmakokinetikáját közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (CPT B és C stádiumú) szenvedő, HCV-fertőzött felnőtt betegeknél vizsgálták a velpataszvir egyszeri, 100 mg-os adagjának alkalmazását követően. A velpataszvir plazmaexpozíciója (AUC_{inf}) hasonló volt a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, a súlyos májkárosodásban szenvedőknél és a normál májfunkciókkal rendelkező kontroll alanyoknál. A HCV-fertőzött felnőtt betegeknél végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosisnak (CPT A stádiumú) nincsen klinikailag releváns hatása a velpataszvir-expozícióra.

A voxilaprevir farmakokinetikáját egyszeri 100 mg voxilaprevir dózissal vizsgálták közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő (CPT B és C stádiumú) HCV-negatív felnőtt betegeknél. A normális májműködésű betegekhez képest a voxilaprevir AUC_{inf} értéke rendre 299%-kal és 500%-kal volt magasabb a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A voxilaprevir szabad frakciója körülbelül 2-szer nagyobb volt súlyos májkárosodás esetében, összehasonlítva a közepesen súlyos májkárosodás vagy a normális májfunkció eseteivel. A HCV-fertőzött felnőtt betegeknél végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt jelezte, hogy cirrhosisos betegeknél (CPT A stádium) a voxilaprevir expozíció 73%-kal volt magasabb, mint a nem cirrhosisos betegeknél (lásd 4.2 pont).

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján felnőtteknél a testtömegnek nincs jelentős hatása a szofoszbuvir-, velpataszvir- vagy voxilaprevir-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A szofoszbuvir-, GS-331007-, velpataszvir- és voxilaprevir-expozíciók naponta egyszer szájon át adott 400 mg/100 mg/100 mg szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevirt kapó 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél hasonlóak voltak a felnőttekéhez.

A Vosevi farmakokinetikáját 12 évesnél fiatalabb és 30 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szofoszbuvir

A szofoszbuvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatsorozatokban, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás

lymphocytákon, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is. Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a szofoszbuvirral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a szofoszbuvirnak nem volt a viselkedésre, szaporodásra, illetve az utódok fejlődésére gyakorolt káros hatása.

Egy kétéves egér és patkány karcinogenitási vizsgálatban a szofoszbuvir nem bizonyult karcinogénnek a humán expozíció 17-szeresének, illetve 10-szeresének megfelelő GS-331007-expozíció mellett.

Velpataszvir

A velpataszvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatssorozatokban, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás lymphocytákon, valamint az *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatok is.

A velpataszvir nem volt karcinogén a transzgenikus egereken végzett 26 hetes és a patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a humán expozíciónál sorrendben legfeljebb 67-szer és 5-ször nagyobb expozíció mellett.

A velpataszvirnak nem voltak káros hatásai a párosodásra és a termékenységre. A velpataszvirral egereken és patkányokon végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során nem figyeltek meg teratogén hatásokat, az AUC-expozíciók sorrendben 23-szor, illetve 4-szer voltak magasabbak, mint az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció. Nyulaknál azonban találtak lehetséges teratogén hatást, az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíció legfeljebb 0,5-szeresének megfelelő AUC-expozíció mellett megfigyelt belső szervi elváltozások összesített számának növekedésében. Az eredmény humán relevanciája nem ismert. Patkányoknál végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatok során a velpataszvir nem gyakorolt nemkívánatos hatást a viselkedésre, szaporodásra, illetve az utódok fejlődésére a javasolt klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció megközelítőleg 3-szorosának megfelelő AUC-expozíció mellett.

Voxilaprevir

A voxilaprevir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatssorozatokban, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás lymphocytákon, valamint az *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatok is.

A voxilaprevirre nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A voxilaprevir nem befolyásolta kedvezőtlenül a párzást és a termékenységet. Nem figyeltek meg teratogén hatást a voxilaprevirrel végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokban patkány és nyúl esetében a javasolt klinikai dózissal megfelelő humán expozíciónál rendre körülbelül 141-szer és 4-szer magasabb AUC expozíciónál. A voxilaprevirnek nem volt káros hatása a patkányok viselkedésére, reprodukciójára, vagy az utódok fejlődésére pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban, amelyben az AUC expozíció körülbelül 238-szorosa volt az ajánlott klinikai dózis melletti humán expozíciónak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
kopovidon
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
mikrokristályos cellulóz (E460)

Filmbevonat

fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
makrogol (E1521)
poli(vinil-alkohol) (E1203)
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát és poliészter tekercset és szilikagél páramegkötőt tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

Kiszerelés: 1 darab (28 darab filmtablettát tartalmazó) tartály, dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. július 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmtabletta
szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg szofoszbuvirt, 100 mg velpataszvirt és 100 mg voxilaprevirt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tárolja az eredeti csomagolásban. Tartsa a tartályt szorosan lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1223/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tableta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta
szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szofoszbuvirt, 50 mg velpataszvirt és 50 mg voxilaprevirt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További tájékoztatásért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Tartsa a tartályt szorosan lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1223/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tableta [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vosevi 400 mg/100 /mg/100 mg filmtabletta

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta

szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vosevi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vosevi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vosevi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vosevi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Amennyiben a Vosevi-t gyermekének írták fel, az ebben a betegtájékoztatóban található valamennyi információ az Ön gyermekének szól (ebben az esetben az „Ön” „az Ön gyermeke”-ként olvasandó).

1. Milyen típusú gyógyszer a Vosevi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vosevi a szofoszbuvir, a velpataszvir és a voxilaprevir hatóanyagokat egyetlen tablettában tartalmazó gyógyszer. 12 éves és idősebb, legalább 30 kg testtömegű betegek májának idült (hosszan tartó, krónikus), hepatitisz C nevű vírusfertőzésének kezelésére adják.

Ennek a gyógyszernek a hatóanyagai együtt fejtik ki hatásukat három különböző, a hepatitisz C vírus növekedéséhez és szaporodásához szükséges fehérje gátlása révén, ezzel kiváltva a fertőzés megszüntetését a szervezetben.

2. Tudnivalók a Vosevi szedése előtt

Ne szedje a Vosevi-t

- **Ha allergiás** a szofoszbuvirra, a velpataszvirra, a voxilaprevirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

→ Amennyiben ez igaz Önre, **ne vegye be a Vosevi-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **rifampicin és rifabutin** (olyan antibiotikumok, melyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **közönséges orbáncfű** (gyógynövénykészítmény, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak);

- **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek);
- **rozuvasztatin** (gyógyszer a vér magas koleszterinszintjének kezelésére vagy bizonyos szív- és érrendszeri események kockázatának csökkentésére);
- **dabigatrán** (véralvadásgátló gyógyszer);
- **etinilösztadiolt** tartalmazó gyógyszerek, köztük számos fogamzásgátló gyógyszer.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vosevi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Ön:

- a hepatitisz C-től eltérő **egyéb májbetegségekben szenved**, például:
 - **Amennyiben Önnek jelenleg hepatitisz B vírus fertőzése van**, vagy korábban volt, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát;
 - **Amennyiben Ön májátültetésen esett át.**
- **humán immundeficiencia vírus (HIV) okozta fertőzés miatt kezelésben részesül**, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát.

A Vosevi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Ön jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron-tartalmú gyógyszert szedett szívritmuszavara kezelésére, mivel az szívverése életveszélyes lelassulásához vezethet. Kezelőorvosa más kezeléseket mérlegelhet, ha szedte ezt a gyógyszert. Ha a Vosevi-kezelésre szükség van, akkor a szív működés további megfigyelésére lehet szükség.
- Ön cukorbeteg. A Vosevi szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegsége szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Vosevi.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira jelenleg bármilyen gyógyszert szed, vagy szedett az elmúlt hónapokban, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- lassú vagy szabálytalan szívverés, vagy szívritmuszavarok,
- légszomj vagy a meglévő légszomj súlyosbodása,
- mellkasi fájdalom,
- szédülékenység,
- szívdobogásérzés,
- ájulásközel állapota vagy ájulás.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a Vosevi-vel történő kezelés előtt, a kezelés alatt és azt követően. Erre azért van szükség, hogy:

- kezelőorvosa el tudja dönteni, hogy kell-e, illetve mennyi ideig kell szednie a Vosevi-t;
- kezelőorvosa meggyőződhesen arról, hogy a kezelés bevált-e, és Ön mentes-e a hepatitisz C vírustól.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 12 évesnél fiatalabb és 30 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknek. A Vosevi ezen betegeknél történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Vosevi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha nem biztos ebben, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány gyógyszer tilos a Vosevi-vel együtt szedni. A Vosevi egyidejű szedése ezekkel a gyógyszerekkel, az ön gyógyszerének megfelelő hatását gátolhatja vagy az esetleges mellékhatásokat súlyosbíthatja:

- **rifampicin és rifabutin** (fertőzések, köztük a tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikumok);
- **közönséges orbáncfű** (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény);
- **karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére alkalmazott gyógyszerek);
- **rozuvasztatin** (gyógyszer a magas vérkoleszterinszint kezelésére vagy bizonyos szív- és érrendszeri események kockázatának csökkentésére);
- **dabigatrán** (véralvadásgátló gyógyszer);
- **etnilösztradiolt** tartalmazó gyógyszerek, köztük számos fogamzásgátló gyógyszer.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- **amiodaron** (a szívritmuszavar kezelésére szolgál);
- **rifapentin** (antibiotikum fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére);
- **oxkarbazepin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszer);
- **tenofovir-dizoproxil-fumarát** vagy bármely egyéb, tenofovir-dizoproxil-fumarát-tartalmú gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
- **atazanavir, efavirenz** vagy **lopinavir**, amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
- **digoxin**, amelyet szívbetegségek kezelésére alkalmaznak;
- **modafinil**, amelyet alvászavarok kezelésére alkalmaznak;
- **atorvasztatin, pravasztatin** vagy **egyéb sztatinok**, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére alkalmaznak;
- **ciklosporin**, amelyet az immunrendszer elnyomására alkalmaznak.

A Vosevi és ezen gyógyszerek bármelyikének együttes szedése megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatásaik. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját.

- **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha Ön gyomorfekély, gyomorégés vagy savas visszafolyás (reflux) kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed,** mert ezek csökkenthetik a velpataszvir mennyiségét a vérben. Ezek közé a gyógyszerek közé tartoznak:
 - a savkötők (például alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát). Ezeket legalább 4 órával a Vosevi bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Vosevi után vegye be;
 - a protonpumpagátlók (például omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Ha ezekből a gyógyszerekből nagyobb adagokra van szüksége, akkor kezelőorvosa egy másik gyógyszert adhat helyettük vagy módosíthatja a szedett gyógyszer adagját.
 - a H₂-receptor-gátlók (például famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin). Ha nagy adagban szedi ezeket a gyógyszereket, előfordulhat, hogy kezelőorvosának inkább egy másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját.

Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a Vosevi mennyiségét a vérben. Amennyiben ezek közül bármelyik gyógyszert szedi, kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni Önnek a gyomorfekélyre, gyomorégésre vagy savas refluxra, vagy javasolni fogja, hogyan és mikor vegye be az adott gyógyszert.

- **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha warfarint vagy egyéb hasonló, úgynevezett K-vitamin-antagonisták csoportjába tartozó véralvadásgátlót szed.** Kezelőorvosának esetleg gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, hogy ellenőrizze, megfelelő-e a véralvadása.
- Az Ön májműködése a hepatitisz C kezelése mellett megváltozhat, és ez hatással lehet más gyógyszerekre (például az immunrendszer elnyomására használt gyógyszerekre stb.). Szükség lehet rá, hogy kezelőorvosa ezeknek az Ön által szedett egyéb gyógyszereknek az alkalmazását szorosan figyelemmel kíséresse, miután megkezdte a Vosevi-kezelést, és előfordulhat, hogy módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve ha úgy gondolja, hogy terhes, gyermeket szoptat vagy gyermekvállalást tervez, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen orvosával.

Terhesség

A Vosevi szedése terhesség alatt nem javasolt. A Vosevi hatásai a terhesség alatt nem ismertek.

Szoptatás

Tilos szoptatnia a Vosevi-vel történő kezelés ideje alatt. A Vosevi bizonyos hatóanyagai átjuthatnak az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vosevi nem befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és szerszámok vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Vosevi laktózt tartalmaz.

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön laktózra vagy egyéb cukrokra érzékeny.** A Vosevi laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Vosevi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A Vosevi ajánlott adagja **naponta egyszer egy 400 mg/100 mg/100 mg-os tablettá vagy két 200 mg/50 mg/50 mg-os tablettá, 8 vagy 12 héten keresztül.**

A Vosevi-t kezelőorvosa előírásainak megfelelően szedje.

A tablettá(ka)t egészben nyelje le, étkezés közben. A tablettát nem szabad összerágni, összetörni vagy kettévágni, mert az íze nagyon keserű.

Vesebetegségek

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél **veseproblémák** állnak fenn vagy **művesekezelésben** részesül, mivel a Vosevi-et nem vizsgálták súlyos veseproblémákban szenvedő betegeknél.

Májbetegségek

A Vosevi-t ne alkalmazza, ha közepesen súlyos vagy súlyos májproblémákban szenved.

Amennyiben savkötőt szed, akkor azt legalább 4 órával a Vosevi bevétele előtt vagy legalább 4 órával utána vegye be.

Ha a Vosevi bevételét követően hány, ez befolyásolhatja a Vosevi mennyiségét a vérben. Emiatt a Vosevi kevésbé jól fog hatni.

- Ha a Vosevi bevételét **követő 4 órán belül** hány, vegyen be egy újabb adagot.
- Ha a Vosevi bevételét **követő 4 óra elteltével** hány, akkor nem kell újabb adagot bevennie a következő esedékes adag bevételéig.

Ha az előírtnál több Vosevi-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt Vosevi adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor Önnél nagyobb a mellékhatások kialakulásának kockázata *(lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások)*.

Forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önnél a gyógyszer tartalya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Vosevi-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem a gyógyszerből.

Ha kihagyott egy adagot, akkor számolja ki, hogy mennyi idő telt el a Vosevi utolsó bevétele óta:

- **Ha** a Vosevi bevételének szokásos időpontjához képest **ezt 18 órán belül észreveszi**, akkor a lehető leghamarabb vegye be a kihagyott adagot. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- **Ha** a Vosevi bevételének szokásos időpontjához képest **ezt 18 óra elteltével vagy később veszi észre**, akkor várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot kevéssel egymás után).

Ne hagyja abba a Vosevi szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa nem utasítja erre. Nagyon fontos, hogy végigcsinálja a terápia teljes időtartamát, ezzel minden esélyt megadva a gyógyszernek, hogy kezelje az Ön hepatitisz C vírusfertőzését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek.

Hagyja abba a Vosevi szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja:

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma) *(nem gyakori mellékhatás – 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)*
- kiterjedt, súlyos kiütés bőrhámlással, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, a szájban, a szemén és/vagy a nemi szerveken kialakuló hólyagok kísérhetnek (Stevens–Johnson-szindróma) *(a mellékhatás gyakorisága nem ismert)*

Más, esetlegesen előforduló mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- hasmenés

- hányinger

Gyakori mellékhatások

(10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasi fájdalom
- étvágycsökkenés
- hányás
- izomfájdalom (mialgia).
- kóros májfunkciós laboratóriumi vizsgálati eredmények (összbilirubinszint)
- kiütések

Nem gyakori mellékhatások

(100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- izomgörcsök

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vosevi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A nedvességtől való védelem érdekében tárolja eredeti dobozában. Tartsa a tartályt szorosan lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vosevi?

- **A készítmény hatóanyagai** a szofoszbuvir, a velpataszvir és voxilaprevir. 400 mg szofoszbuvirt, 100 mg velpataszvirt és 100 mg voxilaprevirt vagy 200 mg szofoszbuvirt, 50 mg velpataszvirt és 50 mg voxilaprevirt tartalmaz filmtablettánként.

- **Egyéb összetevők:**

Tablettamag:

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium (E468), laktó-monohidrát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz (E460)

Filmbevonat:

Fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), makrogol (E1521), poli(vinil-alkohol) (E1203), talkum (E553b), titán-dioxid (E171)

Milyen a Vosevi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmtabletta bézs, kapszula alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „3” felirattal ellátva. A tablettá 20 mm hosszú és 10 mm széles.

A Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta bézs, ovális alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „SVV” felirattal ellátva. A tablettá 15 mm hosszú és 8 mm széles.

A tabletták gyermekbiztos zárással rendelkező műanyag tartályban kerülnek forgalomba. Minden tartály tartalmaz szilikagél páramegkötőt (szárítószer), amelyet a tartályban kell tartani tablettái védelme érdekében. A szilikagél páramegkötő külön tasakban vagy tartályban van, és nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerelés áll rendelkezésre a 400 mg/100 mg/100 mg és a 200 mg/50 mg/50 mg filmtabletta esetén egyaránt:

- 1 darab (28 darab filmtablettát tartalmazó) tartály, dobozban

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a fent említett gyógyszer(ek)re vonatkozó, beavatkozással nem járó, kiszabott engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatok (post authorisation safety studies, PASS) végső vizsgálati jelentését értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A megfigyeléses vizsgálat és a rendszerezett szakirodalmi áttekintés/metaanalízis nem mutatta a hepatocellularis carcinoma kiújulásának fokozott kockázatát a közvetlen hatású vírusellenes szerekkel kezelt betegek körében. A közvetlen hatású vírusellenes szerekkel végzett engedélyezés utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálatokra vonatkozó kötelezettségvállalás teljesítettnek tekinthető, és a vonatkozó készítményeket törölni kell a további monitorozás alatt álló gyógyszerek listájából.

Ennek megfelelően az engedélyezés utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálatokra vonatkozó végső vizsgálati jelentéssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok tekintetében a PRAC úgy ítéli meg, hogy a kísérőiratok módosítása indokolt.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A fent említett gyógyszer(ek) kapcsán végzett vizsgálat eredményeire vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy e gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

CHMP-nek az a véleménye, hogy a fent említett gyógyszer(ek) forgalomba hozatali engedélyének(-einek) feltételeit módosítani kell.