

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 117 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana.

Beżowa tabletki powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 10 mm x 20 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „3” na drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Vosevi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Vosevi to jedna tabletki przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem (patrz punkt 5.2).

Zalecane czasy trwania leczenia odnoszące się do wszystkich genotypów HCV przedstawione są w tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecane czasy trwania leczenia produktem Vosevi dla wszystkich genotypów HCV**

| Populacja pacjentów  | Czas trwania leczenia  |
|--|--|
| Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby                                  | 8 tygodni  |
| Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby                         | 12 tygodni<br>8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3 (patrz punkt 5.1). |
| Pacjenci uprzednio leczeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby | 12 tygodni   |

DAA: bezpośrednio działający lek przeciwwirusowy (ang. *direct-acting antiviral agent*, DAA).

\* W badaniach klinicznych pacjenci leczeni DAA otrzymywali schematy obejmujące dowolne połączenie następujących leków: daklataswir, dazabuwir, elbaswir, grazoprewir, ledipaswir, ombitaswir, parytaprewir, sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (podawane z sofosbuwirem i welpataswirem do 12 tygodni).

#### *Pominięta dawka*

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

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 4 godzin od podania dawki należy przyjąć dodatkową tabletkę produktu Vosevi. Jeśli wymioty wystąpią później niż 4 godziny od podania dawki, przyjęcie kolejnej dawki produktu Vosevi nie jest konieczne (patrz punkt 5.1).

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Vosevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) wymagających hemodializy. Nie badano stosowania produktu Vosevi u pacjentów w krańcowym stadium choroby nerek wymagających dializy. Produkt Vosevi można stosować u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a [CPT]). Produkt Vosevi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B lub C według klasyfikacji CPT) (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vosevi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Do podania doustnego.

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Z powodu gorzkiego smaku zaleca się nie żuć ani nie kruszyć tabletki powlekanej.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Równoczesne stosowanie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami glikoproteiny P (P-gp) i (lub) cytochromu P450 (CYP) (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego) (patrz punkt 4.5).

Równoczesne stosowanie z rozuwastatyną lub eteksylanem dabigatranu (patrz punkt 4.5).

Równoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol, takimi jak złożone doustne środki antykoncepcyjne lub dopochwowe pierścienie antykoncepcyjne (patrz punkt 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy schematy zawierające sofosbuwir stosowane były w skojarzeniu z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

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

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

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

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

#### Równoczesne zakażenie HCV i HBV

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Vosevi u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV i WZW typu B (HBV). W trakcie leczenia DAA lub po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji HBV, niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HCV i HBV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

### Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ESRD wymagającym hemodializy. Produkt Vosevi można stosować u tych pacjentów bez dostosowania dawki, gdy żadne inne odpowiednie opcje leczenia nie są dostępne (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg skali CPT) nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Vosevi. Nie zaleca się stosowania produktu Vosevi u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B lub C wg skali CPT) (patrz punkt 5.2).

### Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Vosevi w leczeniu zakażenia HCV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Leczenie produktem Vosevi zgodnie z zalecanym dawkowaniem (patrz punkt 4.2) należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego pacjenta.

### Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP

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

### Stosowanie z silnymi inhibitorami OATP1B

Produkty lecznicze będące silnymi inhibitorami OATP1B (np. cyklosporyna) mogą znacząco zwiększyć stężenie woksylaprewiru w osoczu; nie określono wpływu takiego zjawiska na bezpieczeństwo. Nie zaleca się równoczesnego podawania silnych inhibitorów OATP1B z produktem Vosevi (patrz punkt 4.5).

### Stosowanie z określonymi przeciwwirusowymi schematami leczenia HIV

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

## Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

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

## Substancje pomocnicze

Produkt Vosevi zawiera laktozę. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

### Interakcje farmakokinetyczne

#### Potencjalny wpływ produktu Vosevi na inne produkty lecznicze

Welpataswir i woksylaprewir są inhibitorami transportera leków P-gp, białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 oraz OATP1B3. Równoczesne podawanie produktu Vosevi z produktami leczniczymi będącymi substratami tych transporterów może nasilić ekspozycję na te produkty lecznicze. Przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych, które są wrażliwymi substratami tych transporterów i w przypadku których zwiększone stężenie w osoczu wiąże się z ciężkimi zdarzeniami (patrz tabela 2). Przeciwwskazane jest stosowanie eteksylanu dabigatranu (substratu P-gp) i rozuwastatyny (substratu OATP1B i BCRP) (patrz punkt 4.3 i tabela 2).

#### Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na produkt Vosevi

Sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir są substratami transporterów leków P-gp i BCRP. Welpataswir i woksylaprewir są także substratami transporterów leków OATP1B1 i OATP1B3. W warunkach *in vitro* zaobserwowano powolne przemiany metaboliczne welpataswiru z udziałem głównie CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4, a woksylaprewiru głównie CYP3A4.

#### *Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć ekspozycję na produkt Vosevi w osoczu*

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp i (lub) CYP2B6, CYP2C8 bądź CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna i ziele dziurawca zwyczajnego,) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru, welpataswiru i (lub) woksylaprewiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Vosevi. Podawanie takich produktów leczniczych z produktem Vosevi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i tabela 2).

Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp i (lub) CYP (np. efawirenz, modafinil, okskarbazepina lub ryfapentyna) mogą zmniejszać stężenie sofosbuwiru, welpataswiru i (lub) woksylaprewiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Vosevi. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Vosevi (patrz punkt 4.4 i tabela 2).

*Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć ekspozycję na produkt Vosevi w osoczu*  
 Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi hamującymi P-gp lub BCRP może zwiększać stężenie sofosbuwiru, welpataswiru lub woksylaprewiru w osoczu. Produkty lecznicze hamujące OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 lub CYP3A4 mogą zwiększać stężenie welpataswiru lub woksylaprewiru w osoczu. Nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów OATP1B (np. cyklosporyny) razem z produktem Vosevi (patrz punkt 4.4 i tabela 2). Nie oczekuje się wystąpienia istotnych klinicznie interakcji z produktem Vosevi, w których pośredniczą inhibitory P-gp, BCRP lub CYP. Produkt Vosevi można podawać równocześnie z inhibitorami P-gp, BCRP i CYP.

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### Pacjenci leczenia antagonistami witaminy K

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

##### Wpływ leczenia DAA na leki metabolizowane w wątrobie

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

##### Pacjentki stosujące produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol

Równoczesne stosowanie z produktami zawierającymi etynyloestradiol może zwiększyć ryzyko wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i Tabela 2).

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

Tabela 2 zawiera wykaz ustalonych lub potencjalnie istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi (gdzie 90% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI] stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (ang. *geometric least-squares mean*, GLSM) był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od początkowo określonych granic interakcji). Opisane interakcje między produktami leczniczymi oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru lub jego składników (sofosbuwiru, welpataswiru i (lub) woksylaprewiru) lub są one przewidywanymi interakcjami między produktami leczniczymi, które mogą występować podczas stosowania produktu Vosevi. Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

**Tabela 2: Interakcje między produktem Vosevi i innymi produktami leczniczymi**

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>                             |                  |     |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi   |
|--|--|------------------|-----|------------------|--|
|  | Substancja czynna  | C <sub>max</sub> | AUC | C <sub>min</sub> |  |
| <b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE KWAŚNOŚĆ SOKU W ŻOŁĄDKU</b>  |  |                  |     |                  |  |
| <i>Leki zobojętniające kwas solny w żołądku</i>  |  |                  |     |                  |  |
| np. wodorotlenek glinu lub magnezu; węglan wapnia<br><br>(Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru) | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↓ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir |                  |     |                  | Zaleca się, aby między podaniem leku zobojętniającego kwas solny w żołądku i produktu Vosevi upłynęły 4 godziny. |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup> |                  |     |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi   |
|--|--|------------------|-----|------------------|--|
|  | Substancja czynna  | C <sub>max</sub> | AUC | C <sub>min</sub> |  |
| <i>Antagoniści receptora H<sub>2</sub></i>   |  |                  |     |                  |  |
| <p>Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza)<sup>c</sup></p> <p>Famotydyna podawana równocześnie z produktem Vosevi</p> <p>Cymetydyna<sup>d</sup><br/>Nizatydyna<sup>d</sup><br/>Ranitydyna<sup>d</sup></p> <p>(Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)</p> | <i>Obserwowane:</i>  |                  |     |                  | <p>Antagonistów receptora H<sub>2</sub> można podawać równocześnie lub naprzemiennie z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej dawek porównywalnych z famotydyną 40 mg dwa razy na dobę.</p> |
|  | Sofosbuwir   | ↔                | ↔   |                  |  |
|  | Welpataswir  | ↔                | ↔   |                  |  |
|  | Woksylaprewir  | ↔                | ↔   |                  |  |
| <p>Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza)<sup>c</sup></p> <p>Famotydyna podawana 12 godzin przed produktem Vosevi</p> <p>(Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)</p>  | <i>Obserwowane:</i>  |                  |     |                  |  |
|  | Sofosbuwir   | ↔                | ↔   |                  |  |
|  | Welpataswir  | ↔                | ↔   |                  |  |
|  | Woksylaprewir  | ↔                | ↔   |                  |  |



| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup> |                              |                              |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi  |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|  | Substancja czynna  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <i>Inhibitory pompy protonowej</i>   |  |                              |                              |                  |   |
| Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza) <sup>c</sup><br><br>Omeprazol podawany 2 godziny przed produktem Vosevi <sup>d</sup><br><br>Lanzoprazol <sup>d</sup><br>Rabeprazol <sup>d</sup><br>Pantoprazol <sup>d</sup><br>Ezomeprazol <sup>d</sup><br><br>(Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru) | <i>Obserwowane:</i><br>Sofosbuwir  | ↓<br>0,77<br>(0,65;<br>0,91) | ↓<br>0,73<br>(0,67;<br>0,79) |                  | Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej porównywalnej do 20 mg omeprazolu. |
|  | Welpataswir  | ↓<br>0,43<br>(0,38;<br>0,49) | ↓<br>0,46<br>(0,41;<br>0,52) |                  |   |
|  | Woksylaprewir  | ↓<br>0,76<br>(0,69;<br>0,85) | ↔                            |                  |   |
| Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza) <sup>c</sup><br><br>Omeprazol podawany 4 godziny po produkcji Vosevi<br><br>(Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)   | <i>Obserwowane:</i><br>Sofosbuwir  | ↔                            | ↔                            |                  |   |
|  | Welpataswir  | ↓<br>0,49<br>(0,43;<br>0,55) | ↓<br>0,49<br>(0,43;<br>0,55) |                  |   |
|  | Woksylaprewir  | ↔                            | ↔                            |                  |   |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji   | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>   |                              |                              |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi   |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
|   | Substancja czynna  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |  |
| <b>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</b>   |  |                              |                              |                  |  |
| Amiodaron   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br>Wpływ na stężenia amiodaronu, woksylaprewiru, welpataswiru i sofosbuwiru jest nieznany.  |                              |                              |                  | Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Vosevi (patrz punkty 4.4 i 4.8). |
| Digoksyna   | Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↔ Woksylaprewir  |                              |                              |                  | Równoczesne podawanie produktu Vosevi z digoksyną może zwiększać stężenie digoksyny. Należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.  |
| Digoksyna (0,25 mg dawka pojedyncza) <sup>c</sup> /welpataswir (100 mg dawka pojedyncza)<br><br>(Hamowanie P-gp)  | Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Welpataswir<br><br><i>Obserwowane:</i><br>Digoksyna  |                              |                              |                  |  |
|   |  | ↑<br>1,88<br>(1,71;<br>2,08) | ↑<br>1,34<br>(1,13;<br>1,60) |                  |  |
| <b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>   |  |                              |                              |                  |  |
| Eteksylan dabigatranu (75 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza)/ woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup><br><br>(Hamowanie P-gp) | Nie badano wpływu na stężenie sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↔ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir<br><br><i>Obserwowane:</i><br>Dabigatran |                              |                              |                  | Podawanie produktu Vosevi razem z eteksylanem dabigatranu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  |
|   |  | ↑<br>2,87<br>(2,61;<br>3,15) | ↑<br>2,61<br>(2,41;<br>2,82) |                  |  |
| Edoksaban<br><br>(Hamowanie OATP1B1)  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↑ Edoksaban (czynny metabolit)<br>↔ Sofosbuwir<br>↔ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir                               |                              |                              |                  | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z edoksabanem. Jeżeli konieczne okaże się zastosowanie bezpośredniego inhibitora czynnika Xa, można rozważyć zastosowanie apiksabanu lub rywaroksabanu.               |
| Antagoniści witaminy K<br><br>(Zmiany czynności wątroby podczas leczenia produktem Vosevi)  | Nie zbadano interakcji.  |                              |                              |                  | Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K w razie równoczesnego podawania z produktem Vosevi.   |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji                                 | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>  |                              |                              |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi                                |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|   | Substancja czynna   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>  |   |                              |                              |                  |   |
| Fenytoina<br>Fenobarbital<br><br>(Indukcja P-gp i CYP)  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↓ Sofosbuwir<br>↓ Welpataswir<br>↓ Woksylaprewir                          |                              |                              |                  | Stosowanie produktu Vosevi z fenobarbitem i fenytoiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| Karbamazepina<br><br>(Indukcja P-gp i CYP)  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↓ Welpataswir<br>↓ Woksylaprewir<br><br><i>Obserwowane:</i><br>Sofosbuwir |                              |                              |                  | Produkt Vosevi jest przeciwwskazany z karbamazepiną (patrz punkt 4.3).                        |
|   | ↓<br>0,52<br>(0,43;<br>0,62)  | ↓<br>0,52<br>(0,46;<br>0,59) |                              |                  |   |
| <b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>  |   |                              |                              |                  |   |
| Ketokonazol<br><br>(Hamowanie P-gp i CYP3A)   | Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↑ Woksylaprewir   |                              |                              |                  | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani ketokonazolu.                       |
| Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>                          | Nie badano wpływu ekspozycji na ketokonazol.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Ketokonazol   |                              |                              |                  |   |
| Itrakonazol <sup>d</sup><br>Pozakonazol <sup>d</sup><br>Izawukonazol <sup>d</sup><br><br>(Hamowanie P-gp i CYP3A) | <i>Obserwowane:</i><br>Welpataswir  | ↑<br>1,29<br>(1,02;<br>1,64) | ↑<br>1,71<br>(1,35;<br>2,18) |                  |   |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji          | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>                        |                                |                               |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi                   |
|--|---|--------------------------------|-------------------------------|------------------|--|
|  | Substancja czynna   | C <sub>max</sub>               | AUC                           | C <sub>min</sub> |  |
| Worykonazol<br>(Hamowanie CYP3A)   | Interakcje badano wyłącznie z woksylaprewirem.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↑ Welpataswir                 |                                |                               |                  | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani worykonazolu.          |
| Worykonazol (200 mg dwa razy na dobę)/woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup> | <i>Obserwowane:</i><br>Woksylaprewir  | ↔                              | ↑<br>1,84<br>(1,66;<br>2,03)  |                  |  |
| <b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b>  |   |                                |                               |                  |  |
| Ryfampicyna (dawka pojedyncza)<br>(Hamowanie OATP1B)                                       | Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem i woksylaprewirem.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Ryfampicyna<br>↔ Sofosbuwir |                                |                               |                  | Stosowanie produktu Vosevi z ryfampicyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). |
| Ryfampicyna (600 mg dawka pojedyncza)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>   | <i>Obserwowane:</i><br>Welpataswir  | ↑<br>1,28<br>(1,05;<br>1,56)   | ↑<br>1,46<br>(1,17;<br>1,83)  |                  |  |
| Ryfampicyna (600 mg dawka pojedyncza)/woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup> | Woksylaprewir   | ↑<br>11,10<br>(8,23;<br>14,98) | ↑<br>7,91<br>(6,20;<br>10,09) |                  |  |
| Ryfampicyna (dawka wielokrotna)<br>(Indukcja P-gp i CYP)                                   | Nie badano wpływu ekspozycji na ryfampicynę.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Ryfampicyna                                   |                                |                               |                  |  |
| Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>         | <i>Obserwowane:</i><br>Sofosbuwir   | ↓<br>0,23<br>(0,19;<br>0,29)   | ↓<br>0,28<br>(0,24;<br>0,32)  |                  |  |
| Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>        | Welpataswir   | ↓<br>0,29<br>(0,23;<br>0,37)   | ↓<br>0,18<br>(0,15;<br>0,22)  |                  |  |
| Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>      | Woksylaprewir   | ↔                              | ↓<br>0,27<br>(0,23;<br>0,31)  |                  |  |
| Ryfabutyna<br>(Indukcja P-gp i CYP)  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↓ Welpataswir<br>↓ Woksylaprewir            |                                |                               |                  | Stosowanie produktu Vosevi z ryfabutyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  |
|  | <i>Obserwowane:</i><br>Sofosbuwir   | ↓<br>0,64<br>(0,53;<br>0,77)   | ↓<br>0,76<br>(0,63;<br>0,91)  |                  |  |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji   | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>  |                              |                              |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi  |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|   | Substancja czynna   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| Ryfapentyna<br><br>(Indukcja P-gp i CYP)  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↓ Sofosbuwir<br>↓ Welpataswir<br>↓ Woksylaprewir  |                              |                              |                  | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z ryfapentyną (patrz punkt 4.4).   |
| <b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEŃ HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY</b>  |   |                              |                              |                  |   |
| Fumaran dizoproksylu tenofowiru<br><br>(Hamowanie P-gp)   | Wykazano, że produkt Vosevi zwiększa ekspozycję na tenofowir (inhibitor P-gp). Zwiększenie ekspozycji na tenofowir (AUC oraz C <sub>max</sub> ) wynosiło około 40% podczas równoczesnego leczenia produktem Vosevi i darunawirem/rytonawirem/fumaranem dizoproksylu tenofowiru/emtrycytabiną.<br><br>Pacjentów otrzymujących fumaran dizoproksylu tenofowiru równocześnie z produktem Vosevi należy monitorować, czy występują u nich działania niepożądane związane z fumaranem dizoproksylu tenofowiru. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów zawierających fumaran dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4). |                              |                              |                  |   |
| Efawirenz/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (600/200/300 mg raz na dobę) <sup>g</sup> /sofosbuwir/ welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>f, h</sup><br><br>(Indukcja CYP)                   | Interakcje badano wyłącznie z sofosbuwirem/welpataswirem<br><i>Oczekiwane:</i><br>↓ Woksylaprewir<br><i>Obserwowane:</i>  |                              |                              |                  | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z efawirenzem/emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4). |
| Efawirenz   | ↔   | ↔                            | ↔                            |                  |   |
| Sofosbuwir  | ↑<br>1,38<br>(1,14;<br>1,67)  | ↔                            |                              |                  |   |
| Welpataswir   | ↓<br>0,53<br>(0,43;<br>0,64)  | ↓<br>0,47<br>(0,39;<br>0,57) | ↓<br>0,43<br>(0,36;<br>0,52) |                  |   |
| Emtrycytabina/rylpiwiryna/alafenamid tenofowiru (200/25/25 mg raz na dobę) <sup>i</sup> /sofosbuwir/ welpataswir/woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg raz na dobę) <sup>f</sup> | <i>Obserwowane:</i>   |                              |                              |                  | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani emtrycytabiny/rylpiwiryny/alafenamidu tenofowiru.                             |
| Rylpiwiryna   | ↔   | ↔                            | ↔                            |                  |   |
| Sofosbuwir  | ↔   | ↔                            |                              |                  |   |
| Welpataswir   | ↔   | ↔                            | ↔                            |                  |   |
| Woksylaprewir   | ↔   | ↔                            | ↔                            |                  |   |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>  |                              |                              |                              | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi  |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
|  | Substancja czynna   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub>             |   |
| <b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEŃ HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV</b>  |   |                              |                              |                              |   |
| <b>Atazanawir</b> wzmocniony rytonawirem (300/100 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę) <sup>f</sup><br><br>(Hamowanie OATP1B, P-gp i CYP3A)   | Nie badano wpływu ekspozycji na atazanawir ani rytonawir.<br><br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Atazanawir<br>↔ Rytonawir                        |                              |                              |                              | Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Vosevi i atazanawiru zwiększy stężenie woksylaprewiru. Nie zaleca się podawania produktu Vosevi ze schematami zawierającymi atazanawir. |
|  | <i>Obserwowane;</i><br>Sofosbuwir   | ↑<br>1,29<br>(1,09;<br>1,52) | ↑<br>1,40<br>(1,25;<br>1,57) |                              |   |
|  | Welpataswir   | ↑<br>1,29<br>(1,07;<br>1,56) | ↑<br>1,93<br>(1,58;<br>2,36) |                              |   |
|  | Woksylaprewir   | ↑<br>4,42<br>(3,65;<br>5,35) | ↑<br>4,31<br>(3,76;<br>4,93) |                              |   |
| <b>Darunawir</b> wzmocniony rytonawirem (800/100 mg raz na dobę)/ emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę) <sup>j</sup> / sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/ woksylaprewir (100 mg raz na dobę) <sup>f</sup><br><br>(Hamowanie OATP1B, P-gp i CYP3A) | <i>Obserwowane:</i><br>Darunawir  | ↔                            | ↔                            | ↓<br>0,66<br>(0,58;<br>0,74) | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi, darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.  |
|  | Rytonawir   | ↑<br>1,60<br>(1,47;<br>1,75) | ↑<br>1,45<br>(1,35;<br>1,57) | ↔                            |   |
|  | Sofosbuwir  | ↓<br>0,70<br>(0,62;<br>0,78) | ↔                            |                              |   |
|  | Welpataswir   | ↔                            | ↔                            | ↔                            |   |
|  | Woksylaprewir   | ↑<br>1,72<br>(1,51;<br>1,97) | ↑<br>2,43<br>(2,15;<br>2,75) | ↑<br>4,00<br>(3,44;<br>4,65) |   |
| Lopinawir<br><br>(Hamowanie OATP1B)  | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwany:</i><br>↔ Lopinawir<br>↔ Sofosbuwir<br>↔ Welpataswir<br>↑ Woksylaprewir |                              |                              |                              | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi ze schematami zawierającymi lopinawir.   |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>                             |                              |                              |                              | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi   |  |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|--|
|  | Substancja czynna  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub>             |  |  |
| <b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEŃ HIV: INHIBITORY INTEGRAZY</b>   |  |                              |                              |                              |  |  |
| <b>Raltegrawir</b> (400 mg dwa razy na dobę) <sup>k/</sup><br>emtrycytabina/fumaran<br>dizoproksylu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę) <sup>j</sup><br>/sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>f, h</sup>   | Interakcje badano wyłącznie z sofosbuwirem/welpataswirem<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Woksylaprewir                          |                              |                              |                              | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi, raltegrawiru ani emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru.            |  |
|  | <i>Obserwowane:</i><br>Raltegrawir   | ↔                            | ↔                            | ↓<br>0,79<br>(0,42;<br>1,48) |  |  |
|  | Sofosbuwir   | ↔                            | ↔                            |                              |  |  |
|  | Welpataswir  | ↔                            | ↔                            | ↔                            |  |  |
| <b>Elwitegrawir/kobicystat/</b><br>emtrycytabina/fumaran<br>alafenamidu tenofowiru (150/150/200/10 mg raz na dobę) <sup>l/</sup><br>sofosbuwir/ welpataswir/<br>woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę) <sup>l/</sup><br>woksylaprewir (100 mg raz na dobę) <sup>f</sup><br><br>(Hamowanie OATP1B, P-gp/BCRP i CYP3A) | <i>Obserwowane:</i><br>Elwitegrawir  | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,32<br>(1,17;<br>1,49) | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu alafenamidu tenofowiru. |  |
|  | Kobicystat   | ↔                            | ↑<br>1,50<br>(1,44;<br>1,58) | ↑<br>3,50<br>(3,01;<br>4,07) |  |  |
|  | Tenofowir  | ↓<br>0,79<br>(0,68;<br>0,92) | ↔                            |                              |  |  |
|  | Sofosbuwir   | ↑<br>1,27<br>(1,09;<br>1,48) | ↔                            |                              |  |  |
|  | Welpataswir  | ↔                            | ↔                            | ↑<br>1,46<br>(1,30;<br>1,64) |  |  |
|  | Woksylaprewir  | ↑<br>1,92<br>(1,63;<br>2,26) | ↑<br>2,71<br>(2,30;<br>3,19) | ↑<br>4,50<br>(3,68;<br>5,50) |  |  |
| <b>Dolutegrawir</b> (50 mg raz na dobę) <sup>l/</sup><br>sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>h</sup>  | Interakcje badano wyłącznie z sofosbuwirem/welpataswirem<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Woksylaprewir                          |                              |                              |                              | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani dolutegrawiru.   |  |
|  | <i>Obserwowane:</i><br>Dolutegrawir  | ↔                            | ↔                            | ↔                            |  |  |
|  | Sofosbuwir   | ↔                            | ↔                            |                              |  |  |
|  | Welpataswir  | ↔                            | ↔                            | ↔                            |  |  |
| <b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>  |  |                              |                              |                              |  |  |
| Ziele dziurawca zwyczajnego<br><br>(Indukcja P-gp i CYP)   | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↓ Sofosbuwir<br>↓ Welpataswir<br>↓ Woksylaprewir |                              |                              |                              | Stosowanie produktu Vosevi z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).                                  |  |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>  |                              |                              |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi  |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|  | Substancja czynna   | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA</b>  |   |                              |                              |                  |   |
| Atorwastatyna  | Przeprowadzono jedynie badania dotyczące interakcji z sofosbuwirem/welpataswirem.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Woksylaprewir                |                              |                              |                  | Atorwastatyna może być podawana z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej 20 mg atorwastatyny.                                  |
| Atorwastatyna (40 mg dawka pojedyncza) + sofosbuwir/welpataswir (400/100 mg raz na dobę) <sup>f</sup>  | <i>Obserwowane:</i><br>atorwastatyna  | ↑<br>1,7<br>(1,5;<br>1,9)    | ↑<br>1,5<br>(1,5;<br>1,6)    |                  |   |
| Rozuwastatyna  | Nie badano wpływu na sofosbuwir, welpataswir ani woksylaprewir.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↔ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir |                              |                              |                  | Produkt Vosevi jest przeciwwskazany z rozuwastatyną (patrz punkt 4.3).  |
| Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg raz na dobę) <sup>f</sup><br><br>(Hamowanie OATP1B i BCRP) | <i>Obserwowane:</i><br>Rozuwastatyna  | ↑<br>18,9<br>(16,2;<br>22,0) | ↑<br>7,4<br>(6,7;<br>8,2)    |                  |   |
| Prawastatyna   | Nie badano wpływu na sofosbuwir, welpataswir ani woksylaprewir.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Sofosbuwir<br>↔ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir |                              |                              |                  | Prawastatyna może być podawana z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej 40 mg prawastatyny                                     |
| Prawastatyna (40 mg dawka pojedyncza)/sofosbuwir/ welpataswir/woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg raz na dobę) <sup>f</sup><br><br>(Hamowanie OATP1B)           | <i>Obserwowane:</i><br>Prawastatyna   | ↑<br>1,89<br>(1,53;<br>2,34) | ↑<br>2,16<br>(1,79;<br>2,60) |                  |   |
| Inne statyny<br><br>(Hamowanie OATP1B)   | Nie badano wpływu na fluwastatynę, lowastatynę, pitawastatynę ani symwastatynę.   |                              |                              |                  | Nie można wykluczyć interakcji z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie zaleca się równoczesnego stosowania z produktem Vosevi. |



| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>                           |                              |                              |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi  |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
|  | Substancja czynna  | C <sub>max</sub>             | AUC                          | C <sub>min</sub> |   |
| <b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE</b>  |  |                              |                              |                  |   |
| Metadon  | Interakcje badano wyłącznie z sofosbuwirem.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir                    |                              |                              |                  | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani metadonu.   |
| Metadon (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg na dobę])/sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>f</sup>                                   | <i>Obserwowane:</i>  |                              |                              |                  |   |
|  | R-metadon  | ↔                            | ↔                            | ↔                |   |
|  | S-metadon  | ↔                            | ↔                            | ↔                |   |
|  | Sofosbuwir   | ↔                            | ↑<br>1,30<br>(1,00;<br>1,69) |                  |   |
| <b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>   |  |                              |                              |                  |   |
| Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup> / sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>e</sup><br><br>(Hamowanie OATP1B, P-gp lub BCRP) | <i>Obserwowane:</i>  |                              |                              |                  | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).  |
|  | Cyklosporyna   | ↔                            | ↔                            |                  |   |
|  | Sofosbuwir   | ↑<br>2,54<br>(1,87;<br>3,45) | ↑<br>4,53<br>(3,26;<br>6,30) |                  |   |
| Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza) <sup>e</sup> / welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>   | Cyklosporyna   |                              |                              |                  |   |
|  |  | ↔                            | ↓<br>0,88<br>(0,78;<br>1,0)  |                  |   |
|  | Welpataswir  | ↑<br>1,56<br>(1,22;<br>2,01) | ↑<br>2,03<br>(1,51;<br>2,71) |                  |   |
| Cyklosporyna (dawka pojedyncza 600 mg) <sup>e</sup> / woksylaprewir (dawka pojedyncza 100 mg) <sup>f</sup>                                       | Cyklosporyna   |                              |                              |                  |   |
|  |  | ↔                            | ↔                            |                  |   |
|  | Woksylaprewir  | ↑<br>19,0<br>(14,1;<br>25,6) | ↑<br>9,4<br>(7,4;<br>12,0)   |                  |   |
| Takrolimus   | Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir ani woksylaprewir.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Welpataswir<br>↔ Woksylaprewir |                              |                              |                  | Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani takrolimusu w momencie rozpoczęcia ich równoczesnego podawania. Później może być wymagane dokładne monitorowanie i ewentualne dostosowanie dawki takrolimusu. |
| Takrolimus (5 mg dawka pojedyncza) <sup>e</sup> /sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>f</sup>   | <i>Obserwowane:</i>  |                              |                              |                  |   |
|  | Takrolimus   | ↓<br>0,73<br>(0,59;<br>0,90) | ↑<br>1,09<br>(0,84;<br>1,40) |                  |   |
|  | Sofosbuwir   | ↓<br>0,97<br>(0,65;<br>1,43) | ↑<br>1,13<br>(0,81;<br>1,57) |                  |   |

| Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/ możliwego mechanizmu interakcji  | Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) <sup>a,b</sup>                  |                  |     |                  | Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi  |
|--|---|------------------|-----|------------------|---|
|  | Substancja czynna   | C <sub>max</sub> | AUC | C <sub>min</sub> |   |
| <b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>  |   |                  |     |                  |   |
| Norgestymat/etynyloestradiol (norgestymat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etynyloestradiol 0,025 mg)/sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg raz na dobę) <sup>f</sup> | <i>Obserwowane:</i><br>Norelgestromin   | ↔                | ↔   | ↔                | Stosowanie produktu Vosevi z produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć ich zamianę na inne metody antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające tylko progestyn lub metody niehormonalne) |
|  | Norgestrel  | ↔                | ↔   | ↔                |   |
|  | Etynyloestradiol  | ↔                | ↔   | ↔                |   |
| <b>LEKI STYMULUJĄCE</b>  |   |                  |     |                  |   |
| Modafinil<br>(Indukcja P-gp i CYP)   | Nie badano interakcji.<br><i>Oczekiwane:</i><br>↔ Modafinil<br>↓ Sofosbuwir<br>↓ Welpataswir<br>↓ Woksylaprewir |                  |     |                  | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z modafinilem (patrz punkt 4.4).   |

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

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

c. Brak interakcji farmakokinetycznych w dolnym zakresie 70%

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

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

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

g. Podawane jako efawirenz, emtrycytabina i tenofowir DF w skojarzeniu o stałej dawce.

h. Podawane jako sofosbuwir i welpataswir w skojarzeniu o stałej dawce.

i. Podawane jako emtrycytabina, ryłpiwiryna i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu o stałej dawce.

j. Podawane jako emtrycytabina i fumaran dizoprosyłu tenofowiru w skojarzeniu o stałej dawce.

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

l. Podawane jako elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu o stałej dawce.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

#### *Sofosbuwir*

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

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

#### *Welpataswir*

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

#### *Woksylaprewir*

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

W celu zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania produktu Vosevi w okresie ciąży.

## Karmienie piersią

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

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych u zwierząt stwierdzono przenikanie welpataswiru i metabolitów sofosbuwiru do mleka. W przypadku podawania karmiącym samicom szczurów, woksylaprewir wykrywany był w osoczu karmionych młodych.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W związku z tym produktu Vosevi nie należy stosować podczas karmienia piersią.

## Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących wpływu produktu Vosevi na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu sofosbuwiru, welpataswiru lub woksylaprewiru na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy II i III odsetek pacjentów, którzy trwale przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,1% dla pacjentów otrzymujących sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 8 tygodni. Żaden z pacjentów otrzymujących sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 12 tygodni nie przerwał trwale leczenia z powodu działań niepożądanych w kluczowych badaniach klinicznych fazy II i III.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych produktu Vosevi jest oparta na danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu. W tabeli 3 wymieniono wszystkie działania niepożądane. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 3: Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Vosevi**

| Częstość występowania                                     | Działanie niepożądane leku                           |
|---|--|
| <i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>                       |  |
| Bardzo często   | ból głowy  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>                        |  |
| Bardzo często   | biegunka, nudności                                   |
| Często  | ból w jamie brzusznej, zmniejszenie apetytu, wymioty |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>              |  |
| Często  | wysypka  |
| Niezbyt często  | obrzęk naczynioruchowy <sup>a</sup>                  |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> |  |
| Często  | ból mięśni   |
| Niezbyt często  | skurcze mięśni                                       |
| <i>Badania diagnostyczne:</i>                             |  |
| Często  | zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej           |

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Arytmie serca*

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

#### *Zaburzenia skóry*

Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona

### Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych

#### *Bilirubina całkowita*

W badaniach fazy III zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, spowodowane zahamowaniem OATP1B1 i OATP1B3 przez woksylaprewir, do wartości mniejszej lub równej 1,5x górnej granicy normy obserwowano u 4% pacjentów bez marskości wątroby oraz u 10% pacjentów ze skompensowaną marskością. Stężenie bilirubiny całkowitej zmniejszyło się po zakończeniu leczenia produktem Vosevi.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Bezpieczeństwo stosowania sofosbuwiru w ustalonej dawce w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem badano u 154 pacjentów z ESRD wymagających dializy (badanie 4062 i badanie 4063). W tych warunkach ekspozycja metabolitu sofosbuwir GS-331007 jest 20-krotnie większa, przekraczając stężenia, przy których obserwowano występowanie działań niepożądanych w badaniach przedklinicznych. W tym ograniczonym zestawie danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego, odsetek zdarzeń niepożądanych oraz zgonów nie był wyraźnie wyższy, czego się spodziewano w przypadku pacjentów z ESRD.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## 4.9 Przedawkowanie

Największymi udokumentowanymi dawkami sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru były dawki pojedyncze odpowiednio 1200 mg, 500 mg i 900 mg. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników otrzymujących sofosbuwir i welpataswir nie zaobserwowano nieprzewidywalnych działań przy takich poziomach dawki, a częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo. Najczęstsze działania niepożądane obserwowane u pacjentów, którzy otrzymali 900 mg woksylaprewiru: biegunka (34%), nudności (17%) i ból głowy (9%).

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP56

#### Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która jest konieczna do replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W testach biochemicznych GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanej NS5B z HCV genotypów 1b, 2a, 3a i 4a. GS-461203 nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

Welpataswir to pangenotypowy inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które jest konieczne do replikacji wirusa.

Woksylaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV. Woksylaprewir działa jako niekowalentny, odwracalny inhibitor proteazy NS3/4A.

#### Aktywność przeciwwirusowa

Wartości stężenia skutecznego 50% ( $EC_{50}$ ) sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru przeciwko replikonom pełnej długości lub replikonom chimerycznym kodującym sekwencje proteazy NS5B, NS5A i NS3 ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4. Wartości  $EC_{50}$  sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru przeciwko klinicznym izolatom przedstawiono w tabeli 5.

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

| Genotyp replikonu | Sofosbuwir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup> | Welpataswir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup> | Woksylaprewir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup> |
|-------------------|---|--|--|
| 1a                | 40  | 0,014  | 3,9 <sup>e</sup>                                 |
| 1b                | 110   | 0,016  | 3,3 <sup>e</sup>                                 |
| 2a                | 50  | 0,005–0,016 <sup>e</sup>                       | 3,7–4,5 <sup>e</sup>                             |
| 2b                | 15 <sup>b</sup>                               | 0,002–0,006 <sup>e</sup>                       | 1,8–6,6 <sup>f</sup>                             |
| 3a                | 50  | 0,004  | 6,1 <sup>f</sup>                                 |
| 4a                | 40  | 0,009  | 2,9 <sup>e</sup>                                 |
| 4d                | 33  | 0,004  | 3,2 <sup>e</sup>                                 |
| 5a                | 15 <sup>b</sup>                               | 0,021–0,054 <sup>d</sup>                       | 1,9 <sup>f</sup>                                 |
| 6a                | 14–25 <sup>b</sup>                            | 0,006–0,009                                    | 3,0–4,0 <sup>e</sup>                             |
| 6e                | Nd.   | 0,130 <sup>d</sup>                             | 0,33 <sup>f</sup>                                |
| 6n                | Nd.   | Nd.  | 2,9 <sup>f</sup>                                 |

Nd.= niedostępne

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

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

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

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

e. Stabilna linia komórek z ekspresją replikonów kodujących lucyferazę *Renilla*.

f. Dane uzyskane z przejściowo transfekowanych replikonów.

**Tabela 5: Aktywność sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru przeciwko przejściowym replikonom zawierającym proteazę NS5A, NS5B lub NS3 z izolatów klinicznych**

| Genotyp replikonu | Replikony zawierające NS5B z izolatów klinicznych |   | Replikony zawierające NS5A z izolatów klinicznych |  | Replikony zawierające proteazę NS3 z izolatów klinicznych |  |
|-------------------|---|---|---|--|---|--|
|                   | Liczba izolatów klinicznych                       | Mediana EC <sub>50</sub> sofosbuwiru, nM (zakres) | Liczba izolatów klinicznych                       | Mediana EC <sub>50</sub> welpataswiru, nM (zakres) | Liczba izolatów klinicznych                               | Mediana EC <sub>50</sub> woksylaprewiru, nM (zakres) |
| 1a                | 67  | 62 (29–128)                                       | 23  | 0,019 (0,011–0,078)                                | 58  | 0,59 (0,14–19,16)                                    |
| 1b                | 29  | 102 (45–170)                                      | 34  | 0,012 (0,005–0,500)                                | 29  | 0,50 (0,19–2,87)                                     |
| 2a                | 1   | 28  | 8   | 0,011 (0,006–0,364)                                | 18  | 2,8 (1,78–6,72)                                      |
| 2b                | 14  | 30 (14–81)  | 16  | 0,002 (0,0003–0,007)                               | 43  | 2,1 (0,92–8,3)                                       |
| 3a                | 106   | 81 (24–181)                                       | 38  | 0,005 (0,002–1,871)                                | 32  | 6,3 (1,3–21,48)                                      |
| 4a                | Nd.   | Nd.   | 5   | 0,002 (0,001–0,004)                                | 58  | 0,52 (0,12–1,7)                                      |
| 4d                | Nd.   | Nd.   | 10  | 0,007 (0,004–0,011)                                | 11  | 0,85 (0,41–1,1)                                      |
| 4r                | Nd.   | Nd.   | 7   | 0,003 (0,002–0,006)                                | 1   | 1,15 Nd.   |
| 5a                | Nd.   | Nd.   | 42  | 0,005 (0,001–0,019)                                | 16  | 1,8 (0,87–5,63)                                      |
| 6a                | Nd.   | Nd.   | 26  | 0,007 (0,0005–0,113)                               | 15  | 2,7 (0,23–7,35)                                      |
| 6e                | Nd.   | Nd.   | 15  | 0,024 (0,005–0,433)                                | 12  | 0,2 (0,12–0,43)                                      |

Nd. = niedostępne

Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciwko HCV, jednakże zmniejszyła aktywność welpataswiru i woksylaprewiru przeciwko HCV, odpowiednio, 13-krotnie i 6,8-krotnie w przypadku replikonów o genotypie 1a.

## Oporność

### *W hodowli komórkowej*

W przypadku sofosbuwiru wybrano podstawienie S282T w NS5B w replikonach genotypów 1-6, które wiązało się z 2- do 18-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na sofosbuwir.

W przypadku welpataswiru w replikonach genotypów 1-6, podstawieniami związanymi z opornością wybranymi dla co najmniej 2 genotypów były L31I/V i Y93H. Mutageneza ukierunkowana wariantów związanych z opornością (ang. *resistance associated variants*, RAVs) NS5A wykazała, że podstawienia odpowiadające za > 100-krotne zmniejszenie wrażliwości na welpataswir to M28G, A92K i Y93H/N/R/W w przypadku genotypu 1a, A92K w przypadku genotypu 1b, C92T i Y93H/N w przypadku genotypu 2b, Y93H w przypadku genotypu 3 oraz L31V i P32A/L/Q/R w przypadku genotypu 6. Żaden z poszczególnych RAV badanych w przypadku genotypów 2a, 4a ani 5a nie przyczynił się do > 100-krotnego zmniejszenia wrażliwości na welpataswir.

W przypadku woksylaprewiru w replikonach genotypów 1-6, podstawieniami związanymi z opornością wybranymi dla co najmniej 2 genotypów były Q41H, A156V/T/L i D168E/H/Y. Mutageneza ukierunkowana znanych RAV NS3 wykazała, że podstawienia odpowiadające za > 100-krotne zmniejszenie wrażliwości na woksylaprewir to A156V, A156T i A156L w przypadku genotypów 1a, 1b, 2a, 3a i 4. Żaden z poszczególnych RAV badanych w przypadku genotypów 2b, 5a ani 6a nie przyczynił się do > 100-krotnego zmniejszenia wrażliwości na woksylaprewir.

W przypadku welpataswiru, jak i woksylaprewiru, kombinacje RAV często wiązały się z większym zmniejszeniem wrażliwości, niż pojedyncze RAV.

### *Oporność krzyżowa w hodowli komórkowej*

Woksylaprewir jest aktywny w warunkach *in vitro* wobec większości RAV NS3 odpowiedzialnych za oporność na inhibitory proteaz NS3/4A pierwszej generacji. Ponadto, woksylaprewir jest aktywny w warunkach *in vitro* wobec większości RAV NS5A odpowiedzialnych za oporność na ledipaswir i daklataswir. Sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir były w pełni aktywne wobec podstawień związanych z opornością na inne klasy DAA o innych mechanizmach działania, np. woksylaprewir był w pełni aktywny wobec RAV NS5A i NS5B.

### *W badaniach klinicznych*

#### *Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA*

Z 263 pacjentów z uprzednią ekspozycją na inhibitor NS5A leczonych sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem przez 12 tygodni w badaniu POLARIS-1 (patrz tabela 10), 7 z 263 (3%) pacjentów (2 z genotypem 1, 4 z genotypem 3 i 1 z genotypem 4) nie osiągnęło trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) i kwalifikowało się do analizy oporności; u 6 pacjentów doszło do nawrotu, a u jednego doszło do przełomu wirusologicznego, przy czym dane farmakokinetyczne wskazywały na nieprzestrzeganie schematu leczenia. U pacjenta z genotypem 1a i przełomem wirusologicznym powstały RAV NS5A L31M i Y93H. U jednego pacjenta z genotypem 4d, u którego doszło do nawrotu, pojawił się RAV NS5A Y93H. U 5 pozostałych pacjentów z nawrotem nie wystąpiły RAV inhibitora nukleozydowego (ang. *nucleoside inhibitor*, NI) NS3, NS5A ani NS5B.

Z 182 pacjentów z uprzednią ekspozycją na DAA leczonych sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem przez 12 tygodni w badaniu POLARIS-4 (patrz tabela 11), u 1 z 182 (1%) pacjenta doszło do nawrotu i pacjent ten kwalifikował się do analizy oporności. U tego pacjenta z zakażeniem HCV genotypu 1a nie wystąpiły RAV NI NS3, NS5A ani NS5B.

#### *Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA*

W badaniu POLARIS-2 w grupie leczonej sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem przez 8 tygodni (patrz tabela 12), łącznie 21 z 501 (4%) pacjentów (16 z genotypem 1, 2 z genotypem 2, 2 z genotypem 4 i 1 z genotypem 5) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu nawrotu. Z tych 21 pacjentów, u jednego stwierdzono wirusa, w którym w momencie nieskuteczności leczenia

pojawiły się RAV NS5A Q30R i L31M. U żadnego z tych 21 pacjentów w momencie nieskuteczności leczenia nie wystąpiły RAV NI NS3 ani NS5B. W grupie leczonej sofosbuwirem/welpataswirem przez 12 tygodni, 3 z 440 (1%) pacjentów (2 z genotypem 1, 1 z genotypem 4) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu nawrotu. Z tych 3 pacjentów, u jednego (33%) stwierdzono wirusa, w którym w momencie nieskuteczności leczenia pojawił się RAV NS5A Y93N. U żadnego z tych 3 pacjentów nie wystąpiły RAV NI NS3 ani NS5B.

W badaniu POLARIS-3 w grupie leczonej sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem przez 8 tygodni (patrz tabela 14), 2 z 110 (2%) pacjentów (z genotypem 3) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu nawrotu. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły RAV NI NS3, NS5A ani NS5B. W grupie leczonej grupie leczonej sofosbuwirem/welpataswirem przez 12 tygodni, 2 ze 109 (2%) pacjentów kwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego. U obydwu pacjentów w momencie nieskuteczności leczenia wystąpiły RAV NS5A Y93H. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły RAV NI NS3 ani NS5B.

#### Wpływ wariantów HCV związanych z opornością na wynik leczenia na początku leczenia

##### *Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA*

Przeprowadzono analizy w celu zbadania związku pomiędzy obecnością RAV NS3 i NS5A na początku leczenia i wynikiem leczenia u pacjentów uprzednio leczonych DAA, którzy otrzymywali sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 12 tygodni w badaniach POLARIS-1 i POLARIS-4. Wyniki przedstawione są w tabeli 6.

**Tabela 6: SVR12 u pacjentów uprzednio leczonych DAA z RAV NS3 lub NS5A lub bez nich na początku leczenia z podziałem na badania**

|   | sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 12 tygodni |                     |
|---|---|---------------------|
|   | POLARIS-1 (n = 260)                                   | POLARIS-4 (n = 179) |
| Bez RAV NS3 ani NS5A                            | 98% (42/43)   | 99% (85/86)         |
| Dowolny RAV NS3 lub NS5A                        | 97% (199/205)   | 100% (83/83)        |
| Tylko NS3                                       | 100% (9/9)  | 100% (39/39)        |
| Tylko NS5A                                      | 97% (120/124)   | 100% (40/40)        |
| NS3 i NS5A                                      | 97% (70/72)   | 100% (4/4)          |
| RAV nie określone dla NS3 ani NS5A <sup>a</sup> | 100% (12/12)  | 100% (10/10)        |

a. Pacjenci z niepowodzeniem sekwencjonowania genu NS3 i (lub) NS5A.

W badaniu POLARIS-1, SVR12 osiągnięto u 18 z 19 (95%) pacjentów, u których na początku leczenia występowały RAV NI NS5B, w tym u 2 pacjentów, u których na początku leczenia występowały RAV NI S282T NS5B oprócz RAV NS5A. W badaniu POLARIS-4, SVR12 osiągnięto łącznie u wszystkich 14 pacjentów, u których na początku leczenia występowały RAV NI NS5B.

##### *Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA*

Przeprowadzono analizy oceniające związki pomiędzy obecnymi na początku leczenia RAV NS5A i NS3, a efektami leczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych schematami DAA, którzy otrzymywali sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 8 tygodni w badaniach POLARIS-2 i POLARIS-3. Ich wyniki przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7: SVR12 u pacjentów uprzednio nieleczonych DAA z RAV NS3 lub NS5A lub bez nich na początku leczenia z podziałem na badania**

|   | sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 8 tygodni |                     |
|---|--|---------------------|
|   | POLARIS-2 (n = 498)                                  | POLARIS-3 (n = 108) |
| Bez RAV NS3 ani NS5A                            | 98% (224/229)  | 98% (80/82)         |
| Dowolny RAV NS3 lub NS5A                        | 94% (234/250)  | 100% (23/23)        |
| Tylko NS3                                       | 91% (100/110)  | 100% (2/2)          |
| Tylko NS5A                                      | 95% (114/120)  | 100% (20/20)        |
| NS3 i NS5A                                      | 100% (20/20)   | 100% (1/1)          |
| RAV nie określone dla NS3 ani NS5A <sup>a</sup> | 100% (19/19)   | 100% (3/3)          |

a. Pacjenci z niepowodzeniem sekwencjonowania genu NS3 i (lub) NS5A.



SVR12 osiągnięto u wszystkich 39 pacjentów, u których na początku leczenia występowały RAV NI NS5B w badaniu POLARIS-2 oraz u 2 z 3 (67%) pacjentów w badaniu POLARIS-3. U żadnego pacjenta z badań POLARIS-2 i POLARIS-3 nie wykryto RAV NI S282T NS5B. Wśród pacjentów z genotypem 1a w badaniu POLARIS-2, SVR12 osiągnięto u 87% (53/61) pacjentów z RAV Q80K/L/R oraz u 94% (99/105) pacjentów bez RAV Q80K/L/R.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Vosevi (sofosbuwir [SOF]/welpataswir [VEL]/woksylaprewir [VOX]) oceniano w czterech badaniach fazy III, dwóch badaniach pacjentów uprzednio leczonych DAA i dwóch badaniach pacjentów uprzednio nieleczonych DAA z zakażeniem HCV genotypu od 1 do 6 z lub bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby, które podsumowane są w tabeli 8. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów na początku leczenia we wszystkich badaniach przedstawione są w tabeli 9.

**Tabela 8: Przeprowadzone badania obejmujące produkt Vosevi**

| Badanie  | Populacja  | Grupy i czas trwania badania (Liczba leczonych pacjentów)  | Dodatkowe informacje nt. badania  |
|--|--|--|---|
| POLARIS-1 (podwójnie ślepa próba z randomizacją) | Pacjenci z uprzednią ekspozycją na inhibitor NS5A, GT1-6, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni (n=263)</li> <li>• Placebo przez 12 tygodni (n=152)</li> </ul> | Badanie z kontrolą placebo, w którym pacjenci z zakażeniem GT1 zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do leczenia SOF/VEL/VOX lub placebo przez 12 tygodni. Pacjenci z zakażeniem GT2-6 zostali włączeni tylko do grupy leczonej SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni. |
| POLARIS-4 (Otwarta próba)                        | Pacjenci z uprzednią ekspozycją na DAA (którzy nie otrzymywali żadnego inhibitora NS5A), GT1-6, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni (n=182)</li> <li>• SOF/VEL przez 12 tygodni (n=151)</li> </ul> | Pacjenci z zakażeniem GT1-3 zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do leczenia SOF/VEL/VOX lub SOF/VEL przez 12 tygodni. Pacjenci z zakażeniem GT4-6 zostali włączeni tylko do grupy leczonej SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni.                                    |
| POLARIS-2 (Otwarta próba)                        | Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA, GT 1, 2, 4, 5 lub 6, z marskością lub bez marskości wątroby GT3 bez marskości wątroby                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni (n=501)</li> <li>• SOF/VEL przez 12 tygodni (n=440)</li> </ul>  | Pacjenci z zakażeniem GT1-4 zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do leczenia SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni lub SOF/VEL przez 12 tygodni. Pacjenci z zakażeniem GT5-6 zostali włączeni tylko do grupy leczonej SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni.                     |
| POLARIS-3 (Otwarta próba)                        | Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z GT3 i marskością wątroby   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni (n=110)</li> <li>• SOF/VEL przez 12 tygodni (n=109)</li> </ul>  | Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do leczenia SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni lub SOF/VEL przez 12 tygodni.  |

DAA: lek działający bezpośrednio przeciwvirusowo; GT: genotyp; SOF: sofosbuwir; VEL: welpataswir; VOX: woksylaprewir

**Tabela 9: Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów na początku leczenia włączonych do badań POLARIS-1, -2, -3 i -4**

| Charakterystyka pacjentów      | Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA |                     | Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA |                     |
|--------------------------------|--|---------------------|---|---------------------|
|                                | POLARIS-1 (n = 415)                                  | POLARIS-4 (n = 333) | POLARIS-2 (n = 941)                                     | POLARIS-3 (n = 219) |
| Mediana wieku (lata), (zakres) | 59 (27-84)   | 58 (24-85)          | 55 (18-82)  | 56 (25-75)          |
| Płeć męska                     | 77% (321)  | 77% (257)           | 52% (492)   | 72% (157)           |

| Charakterystyka pacjentów        | Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA |                        | Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA |                        |
|----------------------------------|--|------------------------|---|------------------------|
|                                  | POLARIS-1<br>(n = 415)                               | POLARIS-4<br>(n = 333) | POLARIS-2<br>(n = 941)                                  | POLARIS-3<br>(n = 219) |
| <i>Rasa/pochodzenie etniczne</i> |  |                        |   |                        |
| Czarna/Afroamerykańska           | 14% (60)   | 9% (29)                | 10% (95)  | < 1% (1)               |
| Biała                            | 81% (335)  | 87% (291)              | 80% (756)   | 90% (197)              |
| Latynoamerykańskie               | 6% (25)  | 8% (27)                | 9% (84)   | 8% (17)                |
| <i>Genotyp</i>                   |  |                        |   |                        |
| Genotyp 1a                       | 53% (218)  | 29% (98)               | 36% (341)   | 0                      |
| Genotyp 1b                       | 18% (76)   | 14% (46)               | 13% (122)   | 0                      |
| Genotyp 2                        | 1% (5)   | 19% (64)               | 12% (116)   | 0                      |
| Genotyp 3                        | 19% (78)   | 32% (106)              | 19% (181)   | 100% (219)             |
| Genotyp 4                        | 5% (22)  | 5,7% (19)              | 13% (120)   | 0                      |
| Genotyp 5                        | < 1% (1)   | 0                      | 2% (18)   | 0                      |
| Genotyp 6                        | 2% (8)   | 0                      | 4% (39)   | 0                      |
| IL28B CC                         | 18% (74)   | 19% (62)               | 32% (302)   | 42% (93)               |
| RNA HCV ≥ 800 000 j.m./ml        | 74% (306)  | 75% (249)              | 69% (648)   | 69% (151)              |
| Wyrównana marskość wątroby       | 41% (172)  | 46% (153)              | 18% (174)   | 100% (219)             |
| <i>Lokalizacja</i>               |  |                        |   |                        |
| USA                              | 57% (236)  | 56% (188)              | 59% (552)   | 44% (96)               |
| Inne kraje                       | 43% (179)  | 44% (145)              | 41% (389)   | 56% (123)              |

Miano RNA HCV w osoczu było oznaczane podczas badań klinicznych testem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (wersja 2.0) z dolną granicą oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) testu wynoszącą 15 j.m./ml. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) była głównym punktem końcowym do ustalenia wyleczenia zakażenia HCV, zdefiniowanym jako miano RNA HCV mniejsze niż LLOQ po 12 tygodniach od zakończenia leczenia.

#### *Badania kliniczne pacjentów uprzednio leczonych DAA*

##### *Dorośli z uprzednią ekspozycją na inhibitor NS5A (POLARIS-1)*

W tabeli 10 przedstawiono SVR12 w badaniu POLARIS-1 według genotypów HCV. W przypadku pacjentów włączonych do badania POLARIS-1 mediana czasu od wystąpienia braku skuteczności uprzednio stosowanego DAA do podania pierwszej dawki produktu Vosevi wyniosła 39 tygodni (zakres: od 11 do 299 tygodni). Żaden pacjent z grupy placebo nie osiągnął SVR4.

**Tabela 10: SVR12 u pacjentów z uprzednią ekspozycją na inhibitor NS5A z podziałem na genotyp HCV w badaniu POLARIS-1\***

|  | SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni (n = 263)        |                 |                |                                |              |               |               |              |              |
|--|---|-----------------|----------------|--------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|  | Łącznie (wszystkie GT) <sup>a</sup> (n = 263) | GT-1            |                |                                | GT-2 (n = 5) | GT-3 (n = 78) | GT-4 (n = 22) | GT-5 (n = 1) | GT-6 (n = 6) |
|  |   | GT-1a (n = 101) | GT-1b (n = 45) | Łącznie <sup>b</sup> (n = 150) |              |               |               |              |              |
| SVR12  | 96% (253/263)                                 | 96% (97/101)    | 100% (45/45)   | 97% (146/150)                  | 100% (5/5)   | 95% (74/78)   | 91% (20/22)   | 100% (1/1)   | 100% (6/6)   |
| <i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>                           |   |                 |                |                                |              |               |               |              |              |
| Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia <sup>c</sup> | <1% (1/263)                                   | 1% (1/101)      | 0/45           | 1% (1/150)                     | 0/5          | 0/78          | 0/22          | 0/1          | 0/6          |
| Nawrót <sup>d</sup>  | 2% (6/261)                                    | 1% (1/100)      | 0/45           | 1% (1/149)                     | 0/5          | 5% (4/78)     | 5% (1/21)     | 0/1          | 0/6          |
| Inne <sup>e</sup>  | 1% (3/263)                                    | 2% (2/101)      | 0/45           | 1% (2/150)                     | 0/5          | 0/78          | 5% (1/22)     | 0/1          | 0/6          |

GT = genotyp (ang. *genotype*)

\* Najczęściej uprzednio stosowane inhibitory NS5A to ledipaswir (LDV) (51%), daklataswir (27%) i ombitaswir (11%).

a. Jeden pacjent z nieokreślonym genotypem osiągnął SVR12.

b. Czterech pacjentów miało podtyp genotypu 1 inny niż genotyp 1a lub genotyp 1b; wszystkich 4 pacjentów osiągnęło SVR12.

- c. Dane farmakokinetyczne dotyczące 1 pacjenta z niepowodzeniem wirusologicznym podczas leczenia były zgodne z sytuacją nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.
- d. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia.
- e. Kategoria „Inne” obejmuje pacjentów z brakującymi danymi oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie przed supresją wirusa.

*Dorośli z uprzednią ekspozycją na DAA, którzy nie otrzymywali żadnego inhibitora NS5A (badanie POLARIS-4)*

W tabeli 11 przedstawiono SVR12 z podziałem na genotypy HCV oraz wynik wirusologiczny dla badania POLARIS-4. W przypadku pacjentów włączonych do badania POLARIS-4 mediana czasu od wystąpienia braku skuteczności uprzedniego DAA do podania pierwszej dawki produktu Vosevi lub sofosbuwiru/welpataswiru wyniosła 76 tygodni (zakres: od 10 do 549 tygodni).

**Tabela 11: SVR12 z podziałem na genotypy HCV oraz wynik wirusologiczny dla badania POLARIS-4**

|  | <b>SOF/VEL/VOX<br/>12 tygodni<br/>(n = 182)</b> | <b>SOF/VEL<br/>12 tygodni<br/>(n = 151)</b> |
|--|---|---|
| <b>SVR12 (łącznie)</b>                                     | <b>98% (178/182)</b>                            | <b>90% (136/151)</b>                        |
| Genotyp 1  | 97% (76/78)                                     | 91% (60/66)                                 |
| Genotyp 1a   | 98% (53/54)                                     | 89% (39/44)                                 |
| Genotyp 1b   | 96% (23/24)                                     | 95% (21/22)                                 |
| Genotyp 2  | 100% (31/31)                                    | 97% (32/33)                                 |
| Genotyp 3  | 96% (52/54)                                     | 85% (44/52)                                 |
| Genotyp 4  | 100% (19/19)                                    | 0/0   |
| <i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>                           |   |   |
| Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia <sup>a</sup> | 0/182   | 1% (1/151)                                  |
| Nawrót <sup>b</sup>  | 1% (1/182)                                      | 9% (14/150)                                 |
| Inne <sup>c</sup>  | 2% (3/182)                                      | 0/151                                       |

a. U większości (85%) pacjentów uprzednio nieskuteczny był schemat zawierający sofosbuwir.

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

c. Kategoria „Inne” obejmuje pacjentów z brakującymi danymi oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie przed supresją wirusa.

*Badania kliniczne obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA*

*Dorośli uprzednio nieleczeni DAA z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 (POLARIS-2)*

W tabeli 12 przedstawiono SVR12 z podziałem na genotypy HCV oraz wynik wirusologiczny dla badania POLARIS-2.

**Tabela 12: SVR12 z podziałem na genotypy HCV oraz wynik wirusologiczny dla badania POLARIS2\***

|   | <b>SOF/VEL/VOX<br/>8 tygodni<br/>(n = 501)</b> | <b>SOF/VEL<br/>12 tygodni<br/>(n = 440)</b> |
|---|--|---|
| <b>SVR12 (łącznie)<sup>a</sup></b>            | <b>95% (477/501)</b>                           | <b>98% (432/440)</b>                        |
| Genotyp 1 <sup>b</sup>                        | 93% (217/233)                                  | 98% (228/232)                               |
| Genotyp 1a                                    | 92% (155/169)                                  | 99% (170/172)                               |
| Genotyp 1b                                    | 97% (61/63)                                    | 97% (57/59)                                 |
| Genotyp 2                                     | 97% (61/63)                                    | 100% (53/53)                                |
| Genotyp 3                                     | 99% (91/92)                                    | 97% (86/89)                                 |
| Genotyp 4                                     | 94% (59/63)                                    | 98% (56/57)                                 |
| Genotyp 5                                     | 94% (17/18)                                    | 0/0   |
| Genotyp 6                                     | 100% (30/30)                                   | 100% (9/9)                                  |
| <i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>              |  |   |
| Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia | 0/501  | 0/440                                       |
| Nawrót <sup>c</sup>                           | 4% (21/498)                                    | 1% (3/439)                                  |
| Inne <sup>d</sup>                             | 1% (3/501)                                     | 1% (5/440)                                  |

\* 23% pacjentów włączonych do badania POLARIS-2 otrzymywało uprzednio leczenie schematem zawierającym interferon.

a. Dwóch pacjentów z nieokreślonym genotypem w grupie SOF/VEL/VOX osiągnęło SVR12.

b. Dwóch pacjentów miało podtyp genotypu 1 inny niż genotyp 1a lub genotyp 1b; obaj pacjenci osiągnęli SVR12.

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

d. Kategoria „Inne” obejmuje pacjentów z brakującymi danymi oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie przed supresją wirusa.

Leczenie produktem Vosevi przez 8 tygodni w badaniu POLARIS-2 nie wykazało równoważności (*non-inferiority*) wobec leczenia sofosbuwirem/welpataswirem przez 12 tygodni przy założonym z góry marginesie -5%. Różnica w zakresie SVR12 wynikała z mniejszego wskaźnika odpowiedzi u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1a i (lub) marskością wątroby. U pacjentów zakażonych genotypem 1a bez marskości wątroby leczonych produktem Vosevi przez 8 tygodni, wynik leczenia był zależny od następujących czynników na początku leczenia: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, RAV Q80K/L/R, IL28B nie-CC, RNA HCV  $\geq 800\,000$  j.m./ml. SVR12 wyniosło 98% wśród pacjentów z dwoma lub mniejszą liczbą tych czynników i 81% wśród pacjentów z trzema lub czterema czynnikami. W tabeli 13 przedstawiono SVR12 z podziałem na genotypy HCV i status marskości w badaniu POLARIS-2.

**Tabela 13: SVR12 z podziałem na genotypy HCV oraz wynik wirusologiczny dla pacjentów z marskością wątroby lub bez, którzy otrzymywali produkt Vosevi w badaniu POLARIS-2**

|   | SOF/VEL/VOX 8 tygodni      |                          |
|---|----------------------------|--------------------------|
|   | Bez marskości<br>(411/501) | Z marskością<br>(90/501) |
| <b>SVR12 (łącznie)<sup>a</sup></b>            | <b>96% (395/411)</b>       | <b>91% (82/90)</b>       |
| Genotyp 1 <sup>b</sup>                        | 94% (162/172)              | 90% (55/61)              |
| Genotyp 1a                                    | 92% (109/118) <sup>c</sup> | 90% (46/51)              |
| Genotyp 1b                                    | 98% (52/53)                | 90% (9/10)               |
| Genotyp 2                                     | 96% (47/49)                | 100% (14/14)             |
| Genotyp 3                                     | 99% (90/91)                | 100% (1/1)               |
| Genotyp 4                                     | 96% (51/53)                | 80% (8/10)               |
| Genotyp 5                                     | 94% (16/17)                | 100% (1/1)               |
| Genotyp 6                                     | 100% (27/27)               | 100% (3/3)               |
| <i>Wynik u pacjentów bez SVR12</i>            |                            |                          |
| Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia | 0/411                      | 0/90                     |
| Nawrót <sup>d</sup>                           | 3% (14/409)                | 8% (7/89)                |
| Inne <sup>e</sup>                             | < 1% (2/411)               | 1% (1/90)                |

a. Dwóch pacjentów bez marskości z nieokreślonym genotypem w grupie SOF/VEL/VOX osiągnęło SVR12.

b. Jeden pacjent miał podtyp genotypu 1 inny niż 1a lub 1b; pacjent ten osiągnął SVR12.

c. SVR12 w 89% osiągnięta u pacjentów z genotypem 1a włączonych do ośrodków w USA i w 97% u pacjentów z genotypem 1a włączonych do ośrodków poza USA.

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

e. Kategoria „Inne” obejmuje pacjentów z brakującymi danymi oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie przed supresją wirusa.

*Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z zakażeniem HCV o genotypie 3 i z wyrównaną marskością wątroby (POLARIS-3)*

Tabela 14 przedstawia SVR12 oraz wynik wirusologiczny w badaniu POLARIS-3

**Tabela 14: SVR12 oraz wynik wirusologiczny w badaniu POLARIS-3 (HCV o genotypie 3 ze skompensowaną marskością wątroby)\***

|   | SOF/VEL/VOX<br>8 tygodni<br>(n = 110) | SOF/VEL<br>12 tygodni<br>(n = 109) |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| SVR12   | 96% (106/110)                         | 96% (105/109)                      |
| <i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>              |                                       |                                    |
| Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia | 0/110                                 | 1% (1/109)                         |
| Nawrót <sup>a</sup>                           | 2% (2/108)                            | 1% (1/107)                         |
| Inny <sup>b</sup>                             | 2% (2/110)                            | 2% (2/109)                         |

\* 29% pacjentów włączonych do badania POLARIS-3 otrzymywało uprzednio leczenie schematem zawierającym interferon.

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

b. Kategoria „Inne” obejmuje pacjentów z brakującymi danymi oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie przed supresją wirusa.

*Dorośli pacjenci uprzednio leczeni schematami zawierającymi sofosbuwir/welpataswir*

Produkt leczniczy Vosevi podawany przez 12 tygodni był oceniany u pacjentów leczonych uprzednio schematem zawierającym sofosbuwir/welpataswir. Mediana czasu do ponownego leczenia wynosiła 414 dni (zakres 198-1271 dni). Z 31 pacjentów włączonych do oceny 74% (23/31) było płci męskiej, 81% (25/31) było rasy białej, 71% (22/31) miało na początku wskaźnik masy ciała (BMI) <30 kg/m<sup>2</sup>,

48% (15/31) miało wyrównaną marskość wątroby, 58% (18/31) otrzymywało uprzednio sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir, a 42% (13/31) otrzymywało uprzednio sofosbuwir i welpataswir. Większość pacjentów było zakażonych HCV genotypu 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) lub genotypu 3 (26% (8/31)). Wskaźnik SVR12 łącznie wyniósł 100% (31/31).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Badania kliniczne dotyczące produktu Vosevi obejmowały 189 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (17% całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych fazy II i III). Wskaźniki odpowiedzi obserwowane w przypadku pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat były podobne do obserwowanych u osób  $< 65$  lat we wszystkich grupach leczenia.

#### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu pWZW typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne sofosbuwiru, GS-331007, welpataswiru i woksylaprewiru oceniano u zdrowych dorosłych uczestników i pacjentów z pWZW C.

#### *Sofosbuwir*

Po doustnym podaniu produktu Vosevi sofosbuwir ulegał szybkiemu wchłanianiu, a medianę maksymalnego stężenia w osoczu obserwowano po 2 godzinach od podania dawki. Medianę maksymalnego stężenia GS-331007 w osoczu obserwowano po 4 godzinach od podania dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji pacjentów zakażonych HCV, średnie wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym dla sofosbuwiru ( $n = 1038$ ) wynosiły, odpowiednio, 1665  $ng \cdot h/ml$  i 678  $ng/ml$ ; średnie wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym dla GS-331007 ( $n = 1593$ ) wynosiły, odpowiednio, 12 834  $ng \cdot h/ml$  i 744  $ng/ml$ . Wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  dla sofosbuwiru i GS-331007 były podobne u zdrowych dorosłych uczestników i pacjentów zakażonych HCV.

#### *Welpataswir*

Medianę maksymalnego stężenia welpataswiru w osoczu obserwowano po 4 godzinach od podania dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji pacjentów zakażonych HCV, średnie wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym dla welpataswiru ( $n = 1595$ ) wynosiły, odpowiednio, 4041  $ng \cdot h/ml$  i 311  $ng/ml$ . W porównaniu do osób zdrowych ( $n = 137$ ), wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  dla welpataswiru były, odpowiednio, o 41% mniejsze i 39% mniejsze u pacjentów zakażonych HCV.

#### *Woksylaprewir*

Medianę maksymalnego stężenia woksylaprewiru w osoczu obserwowano po 4 godzinach od podania dawki. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji pacjentów zakażonych HCV, średnie wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym dla woksylaprewiru ( $n = 1591$ ) wynosiły, odpowiednio, 2577  $ng \cdot h/ml$  i 192  $ng/ml$ . W porównaniu do osób zdrowych ( $n = 63$ ), wartości  $AUC_{0-24}$ , jak i  $C_{max}$  dla woksylaprewiru były o 260% większe u pacjentów zakażonych HCV.

#### *Wpływ pożywienia*

W razie podawania produktu Vosevi lub jego składników razem z posiłkiem, wartości  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  sofosbuwiru były odpowiednio 64% do 144% i 9% do 76% większe; wartości  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  welpataswiru były odpowiednio 40% do 166% i 37% do 187% większe, a wartości  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  woksylaprewiru były odpowiednio 112% do 435% i 147% do 680% większe. W razie podawania produktu Vosevi lub jego składników razem z posiłkiem, wartość  $AUC_{0-inf}$  GS-331007 nie zmieniła się, natomiast  $C_{max}$  było 19% do 35% mniejsze.

## Dystrybucja

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

Welpataswir wiąże się w > 99% z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 0,09 µg/ml do 1,8 µg/ml. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem <sup>14</sup>C u osób zdrowych stosunek radioaktywności izotopu <sup>14</sup>C we krwi do osocza wynosił od 0,5 do 0,7.

Woksylaprewir w około >99% wiąże się z białkami osocza człowieka. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg woksylaprewiru znakowanego izotopem <sup>14</sup>C u osób zdrowych stosunek radioaktywności izotopu <sup>14</sup>C we krwi do osocza wynosił od 0,5 do 0,8.

## Metabolizm

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

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

Woksylaprewir jest substratem przede wszystkim CYP3A4 i charakteryzuje się powolnym metabolizmem. Po podaniu pojedynczej, doustnej dawki 100 mg woksylaprewiru znakowanego izotopem <sup>14</sup>C większość (około 91%) radioaktywności w osoczu związana była z lekiem macierzystym. Głównymi metabolitami identyfikowanymi w osoczu ludzkim były hydroksylowany i dehydrogenowany woksylaprewir. Niezmieniony woksylaprewir jest głównym związkiem wydalonym z kałem.

## Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego izotopem <sup>14</sup>C średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu <sup>14</sup>C był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuwiru i GS-331007 po podaniu produktu Vosevi wynosiła odpowiednio 0,5 i 29 godzin.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem <sup>14</sup>C średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu <sup>14</sup>C był większy niż 95%, z czego około 94% i 0,4% było odzyskane odpowiednio w kale i moczu. Niezmieniony welpataswir wydalany jako główny produkt z kałem stanowił średnio 77% podanej dawki, podczas gdy welpataswir monohydroksylowany

stanowił 5,9% dawki, a demetylowany welpataswir stanowił 3,0% dawki. Dane te wskazują, że wydalanie niezmiennego leku macierzystego z żółcią jest główną drogą eliminacji welpataswiru. Mediana końcowych okresów półtrwania welpataswiru po podaniu produktu Vosevi wynosiła około 17 godzin.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg woksylaprewiru znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu  $^{14}\text{C}$  wynosił 94%, przy czym całą radioaktywność zmierzono w kale, a nie stwierdzono jej w moczu. Niezmieniony woksylaprewir wydalany jako główny produkt z kałem stanowił średnio 40% podanej dawki. Metabolity woksylaprewiru zidentyfikowane w kale obejmują także des-[metylocyklopropylosulfonamido]-woksylaprewir (22,1%), który powstaje w jelitach, dehidrowoksylaprewir (7,5%) oraz dwa des-[metylocyklopropylosulfonamido]-oksy metabolity woksylaprewiru (5,4% i 3,9%). Wydalanie niezmiennego leku macierzystego z żółcią jest główną drogą eliminacji woksylaprewiru. Mediana okresu półtrwania w fazie końcowej woksylaprewiru po podaniu produktu Vosevi wynosiła około 33 godziny.

### Liniiowość lub nieliniiowość

AUC sofosbuwiru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie od 200 mg do 1200 mg. AUC welpataswiru zwiększa się w sposób większy niż proporcjonalny w zakresie dawek od 5 do 50 mg i w sposób mniejszy od proporcjonalnego w zakresie od 50 do 450 mg, co wskazuje, że wchłanianie welpataswiru jest ograniczone jego rozpuszczalnością. AUC woksylaprewiru (podawanego na pełny żołądek) zwiększa się w sposób większy niż proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 100 do 900 mg.

### Potencjalne interakcje międzylekowe sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru *in vitro*

Sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir są substratami transporterów leków P-gp i BCRP, natomiast GS-331007 nim nie jest. Woksylaprewir i, w mniejszym stopniu, welpataswir są także substratami OATP1B1 i OATP1B3. W warunkach *in vitro* zaobserwowano powolne przemiany metaboliczne welpataswiru głównie z udziałem CYP2B6, CYP2C8 i CYP3A4 oraz woksylaprewiru głównie przez CYP3A4.

Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leków P-gp, BCRP, białka oporności wielolekowej typu 2 (ang. *multidrug resistance-associated protein*, MRP2), pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP), OATP1B1, OATP1B3 ani transportera kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 1, a GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, ani transportera wielolekowego i ekstruzji toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami ani induktorami enzymów CYP ani glukuronozylotransferazy urydynowej (UGT) 1A1.

Welpataswir jest inhibitorem transporterów leków P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i OATP2B1, a jego udział w interakcjach między lekami z udziałem z tych transporterów jest zasadniczo ograniczony do procesu wchłaniania. Welpataswir w klinicznie istotnych stężeniach nie jest inhibitorem wątrobowych transporterów BSEP, kotransportera  $\text{Na}^+$ /kwas żółciowy (ang. *sodium taurocholate cotransporter protein*, NTCP), OATP1A2 ani OCT1, transporterów nerkowych OCT2, OAT1, OAT3, MRP2, MATE1, ani enzymów CYP czy UGT1A1.

Woksylaprewir jest inhibitorem transporterów leków P-gp, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3, a jego udział w interakcjach między lekami z udziałem z tych transporterów jest zasadniczo ograniczony do procesu wchłaniania. Przy klinicznie istotnym stężeniu woksylaprewir nie jest inhibitorem transporterów wątrobowych OCT 1, transporterów nerkowych, OCT2, OAT1, OAT3 ani MATE1 lub enzymów CYP bądź UGT1A1.

## Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

### *Rasa i płeć*

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

### *Osoby w podeszłym wieku*

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 18 do 85 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na sofosbuwir, GS-331007, welpataswir ani woksylaprewir. U 13 pacjentów w wieku od 75 do 84 lat z dostępnymi danymi farmakokinetycznymi, średnia ekspozycja na woksylaprewir była o 93% większa, niż średnia ekspozycja obserwowana u pacjentów w wieku od 18 do 64 lat.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W tabeli 15 przedstawiono streszczenie wpływu różnych stopni zaburzenia czynności nerek (RI) na ekspozycję na składniki produktu Vosevi w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek, zgodnie z opisem poniżej.

**Tabela 15: Wpływ różnych stopni zaburzenia czynności nerek na ekspozycję (AUC) na SOF, GS-331007, welpataswir oraz woksylaprewir w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek**

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

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR  $\geq$  50 i  $<$  80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umiarkowanymi (eGFR  $\geq$  30 i  $<$  50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR  $>$  80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru 18% podanej dawki sofosbuwiru było usuwane podczas 4-godzinnej hemodializy.

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

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



Dodatkowo, farmakokinetykę woksylaprewiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg woksylaprewiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta). Farmakokinetyki woksylaprewiru nie badano u pacjentów z ESRD wymagającym dializy (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę sofosbuwiru, GS-331007 oraz welpataswiru badano u pacjentów z zakażeniem HCV z ESRD wymagającym dializy, leczonych raz dziennie sofosbuwirem/welpataswirem w dawce 400/100 mg przez 12 tygodni i w porównaniu z pacjentami bez ciężkich zaburzeń czynności nerek w badaniach fazy II/III sofosbuwiru/welpataswiru.

Pomimo iż ekspozycje ustalonej dawki skojarzenia sofosbuwiru, GS-331007, welpataswiru oraz woksylaprewiru po podaniu produktu Vosevi nie były bezpośrednio oceniane u pacjentów zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy, to oczekuje się, że ekspozycje sofosbuwiru, GS-331007, welpataswiru oraz woksylaprewiru będą podobne do tych obserwowanych po podaniu sofosbuwiru/welpataswiru w dawce 400/100 mg u pacjentów zakażonych HCV z ESRD wymagającym dializy.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u pacjentów zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). W stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby,  $AUC_{0-24}$  dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, podczas gdy  $AUC_{0-24}$  dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby (klasa A wg CPT) nie miała istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na sofosbuwir i GS-331007.

Farmakokinetykę welpataswiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg welpataswiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). Ekspozycja na welpataswir w osoczu ( $AUC_{inf}$ ) była podobna u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jak również w grupie kontrolnej obejmującej zdrowe osoby. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby (klasa A wg CPT) nie miała istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na welpataswir.

Farmakokinetykę woksylaprewiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg woksylaprewiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). W odniesieniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby,  $AUC_{inf}$  woksylaprewiru było o 299% i 500% większe u pacjentów z, odpowiednio, ciężkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Niezwiązana frakcja woksylaprewiru była około 2 razy większa w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z umiarkowanymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością wątroby. Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów z zakażeniem HCV wskazuje, że pacjenci z marskością wątroby (stopień A wg skali CPT) mają o 73% większą ekspozycję na woksylaprewir niż pacjenci bez marskości (patrz punkt 4.2).

#### *Masa ciała*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono farmakokinetyki produktu Vosevi u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Sofosbuwir

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

Sofosbuwir nie miał działania rakotwórczego w 2-letnich badaniach dotyczących rakotwórczości u szczurów i myszy przy ekspozycji na GS-331007 na poziomie do odpowiednio 17- i 10-krotnie wyższym niż ekspozycja u ludzi.

#### Welpataswir

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

Welpataswir nie był rakotwórczy w 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości na transgenicznym szczurze i 2-letnim badaniu rakotwórczości na szczurach przy ekspozycji odpowiednio do 67-krotnie i 5-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi.

Welpataswir nie powodował działań niepożądanych wpływających na parzenie się i płodność. Nie obserwowano działania teratogennego w badaniach toksyczności rozwojowej welpataswiru u myszy i szczurów przy ekspozycjach AUC, odpowiednio, około 23- i 4-krotnie większych niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Jednak wykazano możliwe działanie teratogenne u królików, u których odnotowano wzrost wszystkich rozwojowych wad trzewnych przy ekspozycjach AUC wynoszących do 0,5 ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Znaczenie tej obserwacji u ludzi nie jest znane. Welpataswir nie miał niekorzystnego wpływu na zachowanie, reprodukcję ani rozwój potomstwa u szczurów w badaniu rozwoju pre- i postnatalnego przy ekspozycjach AUC około 3-krotnie większych niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

#### Woksylaprewir

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

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego woksylaprewiru.

Woksylaprewir nie miał negatywnego wpływu na parzenie się i płodność. Nie obserwowano działania teratogennego w badaniach szkodliwego wpływu woksylaprewiru na rozród i rozwój potomstwa u szczurów i królików przy ekspozycjach (AUC), odpowiednio około 141- i 4-krotnie większych niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Woksylaprewir nie miał niekorzystnego wpływu na zachowanie, rozmnażanie ani rozwój potomstwa u szczurów w badaniu rozwoju pre- i postnatalnego przy ekspozycji (AUC) około 238-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kopowidon  
Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Celuloza mikrokrystaliczna

#### Otoczka

Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Makrogol  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (ang. *high density polyethylene*, HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 28 tabletek powlekanych ze spiralą poliestrową i silikonowym żelem pochłaniającym wilgoć.

Wielkość opakowania: pudełko zewnętrzne zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1223/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

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

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

### • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports)

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

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

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

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

| Opis   | Termin               |
|--|----------------------|
| <u>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS):</u><br>W celu oceny częstości nawrotów raka wątrobowokomórkowego związanych ze stosowaniem produktu Vosevi, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi prospektywne badanie bezpieczeństwa i przedłoży jego wyniki przy zastosowaniu danych pochodzących z kohorty ściśle wyznaczonej grupy pacjentów w oparciu o ustalony protokół. Końcowy raport z badania zostanie dostarczony do: | II kwartał 2023 roku |

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



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

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletki powlekane  
sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać  
w szczelnie zamkniętej butelce.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1223/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vosevi [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC  
SN  
NN

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletki powlekane Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir

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

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

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

#### **Spis treści ulotki**

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

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

Vosevi jest lekiem zawierającym substancje czynne – sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir w jednej tabletkie. Jest stosowany u dorosłych w wieku 18 lat i starszych do leczenia przewlekłego (długotrwałego) wirusowego zakażenia wątroby nazywanego zapaleniem wątroby typu C.

Substancje czynne leku działają wspólnie, blokując trzy różne białka niezbędne wirusowi zapalenia wątroby typu C do wzrostu i namnażania, co powoduje wyleczenie zakażenia.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vosevi**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Vosevi**

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

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

- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- **ryfampicyna i ryfabutyna** (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy);
- **ziele dziurawca zwyczajnego** (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
- **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym);
- **rozuwastatyna** (lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu we krwi lub zmniejszenia ryzyka pewnych zdarzeń dotyczących układu krążenia);

- **dabigatran** (lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi);
- **leki zawierające etynyloestradiol**, w tym wiele środków antykoncepcyjnych.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent:

- **ma problemy z wątrobą** inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C, na przykład:
  - **jeśli występuje** aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem **zapalenia wątroby typu B**, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze kontrolowanie stanu zdrowia pacjenta;
  - **jeśli pacjent przeszedł przeszczepienie wątroby**.
- **jest leczony z powodu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)**, ponieważ lekarz może chcieć dokładniej kontrolować pacjenta.

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

- pacjent aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia).
- pacjent choruje na cukrzycę. Po rozpoczęciu stosowania leku Vosevi może być konieczne dokładniejsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) dostosowanie sposobu leczenia cukrzycy. U niektórych pacjentów z cukrzycą po rozpoczęciu leczenia takimi lekami, jak Vosevi wystąpiło zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia).

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

- duszność,
- zawroty głowy,
- kołatanie serca,
- omdlenie.

### **Badania krwi**

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

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

### **Dzieci i młodzież**

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Vosevi u dzieci i młodzieży nie było dotychczas badane.

### **Lek Vosevi a inne leki**

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

W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Nie wolno przyjmować niektórych leków z lekiem Vosevi.** Stosowanie leku Vosevi z którymkolwiek z tych leków może spowodować, że leki te nie będą działały prawidłowo lub prowadzić do nasilenia działań niepożądanych:

- **ryfampicyna i ryfabutyna** (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy);
- **ziele dziurawca zwyczajnego** (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
- **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym);
- **rozuwastatyna** (lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu we krwi lub zmniejszenia ryzyka pewnych zdarzeń dotyczących układu krążenia);
- **dabigatran** (lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi);
- **leki zawierające etynyloestradiol**, w tym wiele środków antykoncepcyjnych.

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

- **amiodaron**, stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca;
- **ryfapentyna** (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy);
- **okskarbazepina** (lek stosowany w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym);
- **fumaran dizoproksylu tenofowiru** lub którykolwiek lek zawierający fumaran dizoproksylu tenofowiru stosowany w leczeniu zakażenia HIV;
- **atazanawir, efawirenz lub lopinawir**, stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- **digoksyna**, stosowana w leczeniu chorób serca;
- **modafinil**, stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- **atorwastatyna, prawastatyna lub inne statyny**, stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu;
- **cyklosporyna**, stosowana w celu hamowania układu odpornościowego.

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

- **Należy uzyskać poradę od lekarza lub farmaceuty**, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu **wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu żołądkowo-przelykowego**, gdyż mogą one zmniejszać ilość welpataswiru we krwi. Należą do nich:
  - Leki zobojętniające kwas solny w żołądku (takie jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia). Należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku Vosevi.
  - Inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i ezomeprazol). Jeżeli pacjent wymaga podania dużych dawek tych leków, lekarz zamiast tego leku może podać inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku.
  - Antagoniści receptora H<sub>2</sub> (jak famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna). Jeżeli pacjent wymaga podania dużych dawek tych leków, lekarz zamiast tego leku może podać inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku.

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

- **Należy uzyskać poradę od lekarza lub farmaceuty**, jeśli pacjent przyjmuje **warfarynę lub inne podobne leki** zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.
- W związku z leczeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C, mogą nastąpić zmiany w czynności wątroby, co może mieć wpływ na inne leki (np. leki stosowane w celu hamowania układu odpornościowego itp.). Może być niezbędne dokładne monitorowanie przez lekarza tych innych przyjmowanych leków oraz wprowadzenie zmian po rozpoczęciu stosowania leku Vosevi.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży, karmi piersią lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

#### **Ciąża**

**Nie zaleca się stosowania leku Vosevi w okresie ciąży.** Działanie leku Vosevi w czasie ciąży nie jest znane.

#### **Karmienie piersią**

**Podczas stosowania leku Vosevi nie wolno karmić piersią.** Niektóre substancje czynne leku Vosevi mogą przenikać do mleka ludzkiego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Vosevi nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi lub maszyn.

### **Lek Vosevi zawiera laktozę.**

- **Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent ma nietolerancję laktozy lub innych cukrów.** Lek Vosevi zawiera laktozę jednowodną. Jeśli pacjent nie toleruje laktozy lub stwierdzono u niego nietolerancję innych cukrów, przed przyjęciem tego leku powinien skonsultować się z lekarzem.

## **3. Jak przyjmować lek Vosevi**

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

### **Zalecana dawka**

Zalecana dawka to **jedna tabletką raz na dobę przez 8 lub 12 tygodni.**

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

### **Zaburzenia czynności nerek**

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent **ma problemy z nerkami** lub jest leczony **dializą**, ponieważ lek Vosevi nie został w pełni przebadany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Nie należy stosować leku Vosevi, jeśli pacjent ma umiarkowane lub ciężkie problemy dotyczące wątroby.

**Jeśli pacjent przyjmuje lek zobojętniający kwas solny w żołądku**, należy przyjmować go co najmniej 4 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku Vosevi.

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

- Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **w ciągu 4 godzin** od przyjęcia leku Vosevi, należy przyjąć następną tabletkę.
- Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **po upływie ponad 4 godzin** od przyjęcia leku Vosevi, nie należy przyjmować kolejnej tabletki aż do następnej tabletki według zwykłego schematu.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vosevi**

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę leku Vosevi, może być w większym stopniu narażony na wystąpienie działań niepożądanych tego leku (*patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”*)

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc łatwo opisać, jaki lek został przyjęty.

### **Pominięcie przyjęcia leku Vosevi**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

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

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

#### **Nie przerywać przyjmowania leku Vosevi**

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)*

- ból głowy,
- biegunka,
- mdłości (nudności).

##### **Częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)*

- ból żołądka,
- zmniejszenie apetytu,
- wymioty,
- ból mięśni,
- nieprawidłowy wynik określonego testu laboratoryjnego czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej),
- wysypka.

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)*

- skurcze mięśni,
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)

##### **Inne działania, które mogą wystąpić podczas leczenia sofosbuwirem:**

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

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

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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



## 5. Jak przechowywać lek Vosevi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Vosevi

- **Substancjami czynnymi leku są** sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir. Każda tabletką powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru i 100 mg woksylaprewiru.
- **Pozostałe składniki leku to:**  
*Rdzeń tabletki:*  
Krzemionka koloidalna bezwodna, kopowidon, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna  
  
*Otoczka:*  
Żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171)

### Jak wygląda lek Vosevi i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane to beżowe tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „3” na drugiej stronie. Tabletką ma długość 20 mm i szerokość 10 mm.

Tabletki zapakowane są w plastikowe butelki z zamknięciem zabezpieczonym przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera osuszający żel krzemionkowy (środek osuszający), który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępna jest następująca wielkość opakowania:

- Pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi

### Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

### Wytwórca

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Data ostatniej aktualizacji ulotki**

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