

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obalené tablety

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg voxilapreviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 111 mg laktózy (ako monohydrát).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg sofosbuviru, 50 mg velpatasviru a 50 mg voxilapreviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 55 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obalené tablety

Béžová, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi 10 mm x 20 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené označenie „GSI“ a na druhej strane „3“.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety

Béžová, oválna, filmom obalená tableta s rozmermi 8 mm x 15 mm, ktorá má na jednej strane vyrazené označenie „GSI“ a na druhej strane „SVV“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Vosevi je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) u pacientov vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Vosevi má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s infekciou HCV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Vosevi u pacientov vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg je jedna 400 mg/100 mg/100 mg tableta alebo dve 200 mg/50 mg/50 mg tablety užívané perorálne jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2).

Odporúčané trvania liečby platné pre všetky genotypy HCV sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané trvania liečby liekom Vosevi pre všetky genotypy HCV u pacientov vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg

Populácia pacientov	Trvanie liečby
Pacienti bez cirhózy doteraz neliečení DAA	8 týždňov
Pacienti s kompenzovanou cirhózou doteraz neliečení DAA	12 týždňov U pacientov infikovaných genotypom 3 možno zvážiť 8 týždňov (pozri časť 5.1)
Pacienti bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou liečení DAA*	12 týždňov

DAA: antivírusový liek s priamym účinkom

* V klinických skúšaní boli pacienti, ktorí už boli liečení DAA, vystavení kombinovaným režimom obsahujúcim ktorékoľvek z nasledujúcich látok: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (podávaný so sofosbuvírom a velpatasvírom menej ako 12 týždňov).

Vynechaná dávka

Ak sa dávka lieku Vosevi zabudne užiť a zistí sa to do 18 hodín od zvyčajného času podávania, treba pacientov poučiť, aby užíli tabletu (tablety) čo najskôr a potom majú pacienti užiť nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak uplynulo viac ako 18 hodín, treba pacientov poučiť, aby počkali a užíli nasledujúcu dávku lieku Vosevi v obvyklom čase. Pacientov treba poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku lieku Vosevi.

Pacientov treba poučiť, že ak sa v priebehu 4 hodín od podania dávky vyskytne vracanie, majú užiť ďalšiu dávku lieku Vosevi. Ak sa vracanie vyskytne neskôr ako v priebehu 4 hodín od podania dávky, nie je potrebná žiadna ďalšia dávka lieku Vosevi (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky lieku Vosevi.

Údaje o bezpečnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*end stage renal disease*, ESRD), u ktorých sa vyžaduje hemodialýza, sú obmedzené. Liek Vosevi sa neskúmal u pacientov s ESRD vyžadujúcim dialýzu. Liek Vosevi možno u týchto pacientov použiť bez úpravy dávkovania, ak nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné možnosti liečby (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha-Turcotteovej [CPT] klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi. Liek Vosevi sa neodporúča podávať

pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie (trieda B alebo C podľa CPT) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vosevi u detí mladších ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacientov treba poučiť, aby prehltli celú tabletu (tablety) s jedlom (pozri časť 5.2). Z dôvodu horkej chuti sa neodporúča filmom obalenú tabletu rozhrýzť ani rozdrviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie s liekmi, ktoré sú silnými induktormi P-glykoproteínu (P-gp) a/alebo silnými induktormi cytochrómu P450 (CYP) (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, rifabutin a ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie s rosuvastatínom alebo dabigatranetexilátom (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie s liekmi obsahujúcimi etinylestradiol, ako sú kombinované perorálne kontraceptíva alebo antikoncepcné vaginálne krúžky (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa režimy obsahujúce sofosbuvir použili v kombinácii s amiodarónom, pozorovali sa život ohrozujúce prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Bradykardia sa zvyčajne objavila v priebehu niekoľkých hodín až dní, ale boli pozorované aj prípady s dlhším časom do nástupu, väčšinou do 2 týždňov od začatia liečby HCV.

Amiodarón sa má používať u pacientov užívajúcich liek Vosevi, len ak iné alternatívne antiarytmické liečby nie sú tolerované alebo sú kontraindikované.

Ak sa súbežné použitie amiodarónu považuje za nevyhnutné, odporúča sa pacientov hospitalizovať na účely sledovania srdca počas prvých 48 hodín súbežného podávania a následne sa má u pacientov sledovať srdcová frekvencia ambulantne alebo prostredníctvom samosledovania každý deň aspoň počas prvých 2 týždňov liečby.

Z dôvodu dlhého polčasu amiodarónu sa má vykonať sledovanie srdca opísané vyššie aj u pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a ktorí majú začať užívať Vosevi.

Všetci pacienti, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali amiodarón, majú byť upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a má sa im odporučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú.

Súčasná infekcia HCV/HBV

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lieku Vosevi u pacientov so súčasnou infekciou HCV/vírusom hepatitídy B (HBV). Počas liečby DAA alebo po nej boli hlásené prípady opätovnej aktivácie HBV, pričom niektoré z nich boli smrteľné. Skríning na HBV sa má vykonať u všetkých pacientov pred začatím liečby. Pacientom so súčasnou infekciou HCV/HBV hrozí riziko

opätovnej aktivácie HBV, a preto je potrebné ich sledovať a liečiť podľa súčasných klinických pokynov.

Porucha funkcie obličiek

Údaje o bezpečnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a s ESRD vyžadujúcim hemodialýzu sú obmedzené. Liek Vosevi možno u týchto pacientov použiť bez úpravy dávkovania, ak nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné možnosti liečby (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa CPT) nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi. Liek Vosevi sa neodporúča podávať pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa CPT) (pozri časť 5.2).

Pacienti s transplantovanou pečeňou

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vosevi pri liečbe infekcie HCV u pacientov po transplantácii pečene neboli hodnotené. Liečba liekom Vosevi v súlade s odporúčaným dávkovaním (pozri časť 4.2) sa má riadiť vyhodnotením možných prínosov a rizík pre individuálneho pacienta.

Použitie so stredne silnými induktormi P-gp alebo stredne silnými induktormi CYP

Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp a/alebo stredne silnými induktormi CYP (napr. efavirenz, modafinil, oxkarbazepín alebo rifapentín), môžu znížiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a/alebo voxilapreviru so znížením terapeutického účinku lieku Vosevi. Súbežné podávanie takýchto liekov s liekom Vosevi sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Použitie so silnými inhibítormi OATP1B

Lieky, ktoré sú silnými inhibítormi OATP1B (napr. cyklosporín), môžu výrazne zvýšiť plazmatické koncentrácie voxilapreviru, ktorého bezpečnosť nebola stanovená. Súčasné podávanie silných inhibítorov OATP1B s liekom Vosevi sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Použitie s určitými HIV antiretrovírusovými režimami

Potvrďilo sa, že liek Vosevi zvyšuje expozíciu tenofoviru pri použití spolu s režimom liečby HIV obsahujúcom tenofovir-dizoproxilfumarát a liekom na zlepšenie farmakokinetiky (ritonavir alebo kobicistát). Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu v prítomnosti lieku Vosevi a lieku na zlepšenie farmakokinetiky nebola stanovená. Majú sa zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním lieku Vosevi a tablety s fixnou kombináciou dávky elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu alebo tenofovir-dizoproxilfumarátu užíteho súbežne s posilneným inhibítorom proteázy HIV (napr. darunavir), hlavne u pacientov so zvýšeným rizikom poruchy funkcie obličiek. U pacientov užívajúcich liek Vosevi súbežne s elvitegravírom/kobicistátom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom alebo s tenofovir-dizoproxilfumarátom a inhibítorom proteázy HIV so zosilneným účinkom sa majú sledovať nežiaduce reakcie tenofovir-dizoproxilfumarátu. Pozrite si odporúčania týkajúce sa sledovania obličiek v súhrne charakteristických vlastností lieku tenofovir-dizoproxilfumarátu, emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu alebo elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.

Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby vírusu hepatitídy C (HCV) priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct acting antiviral, DAA) zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu DAA sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa má upraviť ich súčasná diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby DAA.

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže liek Vosevi obsahuje sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir, všetky interakcie, ktoré boli zistené u týchto liečiv samostatne sa môžu vyskytnúť pri lieku Vosevi.

Farmakokinetické interakcie

Potenciál lieku Vosevi ovplyvniť iné lieky

Velpatasvir a voxilaprevir sú inhibítormi liekových transportérov P-gp, proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein), transportného polypeptidu organických aniónov (OATP, organic anion-transporting polypeptide) 1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie lieku Vosevi s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže zvýšiť expozíciu takýchto liekov. Lieky, ktoré sú citlivými substrátmi týchto transportérov a u ktorých sú zvýšené plazmatické hladiny spojené so závažnými udalosťami, sú kontraindikované (pozri tabuľku 2). Dabigatranetexilát (substrát P-gp) a rosuvastatín (substrát OATP1B a BCRP) sú kontraindikované (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).

Potenciál iných liekov ovplyvniť liek Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir sú substrátmi liekového transportéra P-gp a BCRP. Velpatasvir a voxilaprevir sú tiež substrátmi liekových transportérov OATP1B1 a OATP1B3. *In vitro* sa pozorovala pomalá metabolická premena velpatasviru primárne prostredníctvom CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 a voxilapreviru primárne prostredníctvom CYP3A4.

Lieky, ktoré môžu znížiť plazmatickú expozíciu lieku Vosevi

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-gp a/alebo silnými induktormi CYP2B6, CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, rifabutín a ľubovník bodkovaný), môžu znížiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a/alebo voxilapreviru, čo má za následok znížený terapeutický účinok lieku Vosevi. Použitie takýchto liekov s liekom Vosevi je kontraindikované (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).

Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp a/alebo stredne silnými induktormi CYP (napr. efavirenz, modafinil, oxkarbazepín alebo rifapentín), môžu znížiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a/alebo voxilapreviru, čo má za následok znížený terapeutický účinok lieku Vosevi. Súbežné podávanie lieku Vosevi s takýmito liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 2).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť plazmatickú expozíciu lieku Vosevi

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré inhibujú P-gp alebo BCRP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Lieky, ktoré inhibujú OATP1B, CYP2B6, CYP2C8, alebo CYP3A4, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie velpatasviru alebo voxilapreviru. Použitie silných inhibítorov OATP1B (napr. cyklosporínu) s liekom Vosevi sa neodporúča (pozri časť 4.4 a tabuľku 2). Neočakávajú sa žiadne klinicky významné liekové interakcie lieku Vosevi sprostredkované inhibítormi P-gp, BCRP a CYP. Liek Vosevi sa môže podávať súbežne s inhibítormi P-gp, BCRP a CYP.

Farmakodynamické interakcie

Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Keďže funkcia pečene sa počas liečby liekom Vosevi môže zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio).

Vplyv liečby DAA na lieky metabolizované pečeňou

Farmakokinetika liekov, ktoré sú metabolizované pečeňou (napr. imunosupresíva, ako sú inhibítory kalcineurínu), môže byť ovplyvnená zmenami funkcie pečene počas liečby DAA v súvislosti s klírensom vírusu HCV.

Pacienti liečení liekmi obsahujúcimi etinylestradiol

Súbežné používanie s liekmi obsahujúcimi etinylestradiol môže zvýšiť riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) a je kontraindikované (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).

Interakcie medzi liekom Vosevi a inými liekmi

Tabuľka 2 poskytuje zoznam stanovených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií (pričom 90 % interval spoľahlivosti [IS] pomeru priemerných hodnôt zistených geometrickou metódou najmenších štvorcov [GLSM] bol v rámci „↔“, presahoval „↑“ alebo nedosahoval „↓“ vopred stanovené hranice interakcie). Opísané liekové interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných buď so sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom, jeho zložkami (sofosbuvírom, velpatasvírom a/alebo voxilaprevírom) ako samostatnými látkami alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s liekom Vosevi. Táto tabuľka nezahŕňa všetky interakcie.

Tabuľka 2: Interakcie medzi liekom Vosevi a inými liekmi

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
LÁTKY, KTORÉ ZNIŽUJÚ KYSELINU					
<i>Antacidá</i>					
napr. hydroxid hlinitý alebo horečnatý; uhličitan vápenatý (zvýšenie žalúdočnej pH znižuje rozpustnosť velpatasviru)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔ voxilaprevir				Odporúča sa podávať antacidum a liek Vosevi s odstupom 4 hodín.
<i>Antagonisty H₂-receptorov</i>					
famotidín (40 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg jednorazová dávka) ^c famotidín podávaný súbežne s liekom Vosevi cimetidín ^d nizatidín ^d ranitidín ^d (zvýšenie žalúdočného pH znižuje rozpustnosť velpatasviru)	<i>Pozorované:</i> sofosbuvir	↔	↔		Antagonisty H ₂ -receptorov sa môžu podávať súbežne s liekom Vosevi alebo s odstupom v dávke, ktorá neprekročí dávky porovnateľné s famotidínom 40 mg dvakrát denne.
	velpatasvir	↔	↔		
	voxilaprevir	↔	↔		
famotidín (40 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg jednorazová dávka) ^c famotidín podávaný 12 hodín pred liek Vosevi (zvýšenie žalúdočného pH znižuje rozpustnosť velpatasviru)	<i>Pozorované:</i> sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔		
	voxilaprevir	↔	↔		

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>					
omeprazol (20 mg jedenkrát denne) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorazová dávka) ^c omeprazol podávaný 2 hodiny pred liekom Vosevi lanzoprazol ^d rabeprazol ^d pantoprazol ^d esomeprazol ^d (zvýšenie žalúdočného pH znižuje rozpustnosť velpatasviru)	<i>Pozorované:</i> sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Inhibítory protónovej pumpy možno podávať spolu s liekom Vosevi v dávke, ktorá neprekročí dávky porovnateľné s omeprazolom 20 mg.
	velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
omeprazol (20 mg jedenkrát denne) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorazová dávka) ^c omeprazol podávaný 4 hodiny po lieku Vosevi (zvýšenie žalúdočného pH znižuje rozpustnosť velpatasviru)	<i>Pozorované:</i> sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARYTMIKÁ					
amiodarón	Neznámy účinok na koncentrácie amiodarónu, voxilapreviru, velpatasviru a sofosbuviru.				Súbežné podávanie amiodarónu s režimom obsahujúcim sofosbuvir môže viesť k závažnej symptomatickej bradykardii. Používajte len v prípade, ak nie je k dispozícii iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s liekom Vosevi, odporúča sa dôkladné sledovanie (pozri časti 4.4 a 4.8).
digoxín	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↔ voxilaprevir				Súbežné podávanie lieku Vosevi s digoxínom môže zvýšiť koncentráciu digoxínu. Treba postupovať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutickú koncentráciu digoxínu.
Digoxín (0,25 mg jednorazová dávka) ^e + velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) (inhibícia P-gp)	Účinky na expozíciu velpatasviru sa neskúmali <i>Očakáva sa:</i> ↔ velpatasvir <i>Pozorované:</i> digoxín				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi	
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}		
ANTIKOAGULANCIÁ						
Dabigatranetexilát (75 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorazová dávka) + voxilaprevir (100 mg jednorazová dávka) ^f (inhibícia P-gp)	Účinnok na koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru sa neskúmal. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir ↔ voxilaprevir <i>Pozorované:</i> dabigatran			↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)	Podávanie lieku Vosevi s dabigatranetexilátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Edoxaban (inhibícia OATP1B1)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ edoxaban (aktívny metabolit) ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir ↔ voxilaprevir					Súbežné podávanie lieku Vosevi s edoxabanom sa neodporúča. Ak sa bude považovať za potrebné použitie priameho inhibítora Xa, môže sa zväziť apixaban alebo rivaroxaban.
Antagonisty vitamínu K (zmeny funkcie pečene počas liečby liekom Vosevi)	Interakcia sa neskúmala					Ak sa liek Vosevi súbežne podáva so všetkými antagonistami vitamínu K, odporúča sa pozorné sledovanie INR.
ANTIKONVULZÍVA						
fenytoín fenobarbital (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir					Liek Vosevi je kontraindikovaný s fenobarbitalom a fenytoínom (pozri časť 4.3).
karbamazepín (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir <i>Pozorované:</i> sofosbuvir			↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)	Podávanie lieku Vosevi s karbamazepínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTIMYKOTIKÁ						
ketokonazol (inhibícia P-gp a CYP3A)	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↑ voxilaprevir					Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani ketokonazolu.
ketokonazol (200 mg dvakrát denne) + velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) ^f itraconazol ^d posaconazol ^d isavuconazol ^d (inhibícia P-gp a CYP3A)	Účinky na expozíciu ketokonazolu sa neskúmali. <i>Očakáva sa:</i> ↔ ketokonazol <i>Pozorované:</i> velpatasvir			↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)	

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
vorikonazol (inhibícia CYP3A)	Interakcia sa skúmala len s voxilaprevirom. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↑ velpatasvir				Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani vorikonazolu.
vorikonazol (200 mg dvakrát denne) + voxilaprevir (100 mg jednorazová dávka) ^f	<i>Pozorované:</i> voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		
ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY					
rifampicín (jednorazová dávka) (inhibícia OATP1B)	Interakcia sa skúmala len s velpatasvirom a voxilaprevirom. <i>Očakáva sa:</i> ↔ rifampicín ↔ sofosbuvir				Liek Vosevi je kontraindikovaný s rifampicínom (pozri časť 4.3).
rifampicín (600 mg jednorazová dávka) + velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) ^f	<i>Pozorované:</i> velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
rifampicín (600 mg jednorazová dávka) + voxilaprevir (100 mg jednorazová dávka) ^f	voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
rifampicín (viacnásobná dávka) (indukcia P-gp a CYP)	Účinnok na expozíciu rifampicínu sa neskúmal. <i>Očakáva sa:</i> ↔ rifampicín				
rifampicín (600 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^f	<i>Pozorované:</i> sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
rifampicín (600 mg jedenkrát denne) + velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) ^f	velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
rifampicín (600 mg jedenkrát denne) + voxilaprevir (100 mg jednorazová dávka) ^f	voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
rifabutín (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir <i>Pozorované:</i> sofosbuvir				Podávanie lieku Vosevi s rifabutínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
rifapentín (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir				Súbežné podávanie lieku Vosevi s rifapentínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti/ možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY					
tenofovir-dizoproxilfumarát (inhibícia P-gp)	Potvrďilo sa, že liek Vosevi zvyšuje expozíciu tenofoviru (inhibícia P-gp). Došlo k zvýšeniu expozície tenofoviru (AUC a C _{max}) o 40 % počas súbežnej liečby liekom Vosevi a darunaviru + ritonaviru + tenofovir-dizoproxilfumarátu/emtricitabínu. U pacientov súbežne užívajúcich tenofovir-dizoproxilfumarát a liek Vosevi sa majú sledovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovir-dizoproxilfumarátom. Pozrite si odporúčania týkajúce sa sledovania obličiek v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho tenofovir-dizoproxilfumarát (pozri časť 4.4).				
efavirenz/emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (600/200/300 mg jedenkrát denne) ^g + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{f,h} (indukcia CYP)	Interakcia sa skúmala len so sofosbuvírom/velpatasvírom <i>Očakáva sa:</i> ↓ voxilaprevir				Súbežné podávanie lieku Vosevi s efavirenzom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
	<i>Pozorované:</i> efavirenz	↔	↔	↔	
	sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
emtricitabín/rilpivirín/ tenofovir alafenamid (200/25/25 mg jedenkrát denne) ⁱ + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jedenkrát denne) + voxilaprevir (100 mg jedenkrát denne) ^f	<i>Pozorované:</i> rilpivirín	↔	↔	↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani emtricitabínu/rilpivirínu/tenofoviru-alafenamidu.
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
	voxilaprevir	↔	↔	↔	
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE HIV PROTEÁZY					
atazanavir zosilnený ritonavírom (300 +100 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jednorazová dávka) ^f (inhibícia OATP1B, P-gp a CYP3A)	Účinnok na expozíciu atazanaviru a ritonaviru sa neskúmal. <i>Očakáva sa:</i> ↔ atazanavir ↔ ritonavir				Očakáva sa, že súbežné podávanie lieku Vosevi s atazanavírom zvýši koncentráciu voxilapreviru. Súbežné podávanie lieku Vosevi s režimami obsahujúcimi atazanavir sa neodporúča.
	<i>Pozorované:</i> sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		

Liek podľa terapeutickej oblasti/ možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
darunavir zosilnený ritonavírom (800 mg + 100 mg jedenkrát denne) + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg jedenkrát denne) ^j + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jedenkrát denne) + voxilaprevir (100 mg jedenkrát denne) ^f (inhibícia OATP1B, P-gp a CYP3A)	<i>Pozorované:</i> darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi, darunaviru (zosilneného ritonavírom) ani emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	
	voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
	lopinavir (inhibícia OATP1B)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ lopinavir ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir ↑ voxilaprevir			
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE INTEGRÁZY					
raltegravir (400 mg dvakrát denne) ^k + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (200/300 mg jedenkrát denne) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^{f, h}	Interakcia sa skúmala len so sofosbuvírom/velpatasvírom <i>Očakáva sa:</i> ↔ voxilaprevir				Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi, raltegraviru ani emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
	<i>Pozorované:</i> raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	sofosbuvir	↔	↔		
	velpatasvir	↔	↔	↔	

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi	
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}		
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamidfumarát (150/150/200 mg/10 mg jedenkrát denne) ^l + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jedenkrát denne) + voxilaprevir (100 mg jedenkrát denne) ^f (inhibícia OATP1B, P-gp/BCRP a CYP3A)	<i>Pozorované:</i> elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-alafenamidu.	
	kobicistát	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)		
	tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔			
	sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔			
	velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)		
	voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)		
dolutegravir (50 mg jedenkrát denne) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg jedenkrát denne) ^h	Interakcia sa skúmala len so sofosbuvírom/velpatasvírom <i>Očakáva sa:</i> ↔ voxilaprevir				Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani dolutegraviru.	
	<i>Pozorované:</i> dolutegravir	↔	↔	↔		
	sofosbuvir	↔	↔			
	velpatasvir	↔	↔	↔		
RASTLINNÉ LIEKY						
ľubovník bodkovaný (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir				Liek Vosevi je kontraindikovaný s ľubovníkom bodkovaným (pozri časť 4.3).	
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY						
atorvastatín	Interakcia sa skúmala len so sofosbuvírom/velpatasvírom. <i>Očakáva sa:</i> ↔ voxilaprevir				Atorvastatín možno podávať s liekom Vosevi v dávke, ktorá neprekračuje 20 mg.	
atorvastatín (40 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg raz denne) ^f	<i>Pozorované:</i> atorvastatín	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)			

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
rosuvastatín	Účinnosť na sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir ↔ voxilaprevir				Podávanie lieku Vosevi s rosuvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
rosuvastatín (10 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg raz denne) + voxilaprevir (100 mg raz denne) ^f (inhibícia OATP1B a BCRP)	<i>Pozorované:</i> rosuvastatín	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
pravastatín	Účinnosť na sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir ↔ voxilaprevir				Pravastatín možno podávať s liekom Vosevi v dávke, ktorá neprekračuje 40 mg pravastatínu.
pravastatín (40 mg jednorazová dávka) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg raz denne) + voxilaprevir (100 mg raz denne) ^f (inhibícia OATP1B)	<i>Pozorované:</i> pravastatín	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
iné statíny (inhibícia OATP1B)	Účinnosť na fluvastatín, lovastatín, pitavastatín a simvastatín sa neskúmala.				Nemožno vylúčiť interakcie s inými inhibítormi reductázy HMG-CoA. Súbežné podávanie s liekom Vosevi sa neodporúča.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ					
metadón	Interakcia sa skúmala len so sofosbuvírom <i>Očakáva sa:</i> ↔ velpatasvir ↔ voxilaprevir				Nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani metadónu.
metadón (udržiavacia liečba metadónom [30 až 130 mg denne]) + sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^f	<i>Pozorované:</i> R-metadón	↔	↔	↔	
	S-metadón	↔	↔	↔	
	sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Liek podľa terapeutickej oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSUPRESÍVA					
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka) ^f + sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^e (inhibícia OATP1B, P-gp alebo BCRP)	<i>Pozorované:</i> cyklosporín	↔	↔		Súbežné podávanie lieku Vosevi s cyklosporínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
	sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka) ^e + velpatasvir (100 mg jednorazová dávka) ^f	cyklosporín	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka) ^e + voxilaprevir (100 mg jednorazová dávka) ^f	cyklosporín	↔	↔		
	voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
takrolimus	Účinok na expozíciu velpatasviru alebo voxilapreviru sa neskúmal. <i>Očakáva sa:</i> ↔ velpatasvir ↔ voxilaprevir				Na začiatku súbežného podávania nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Vosevi ani takrolimu. Následne môže byť potrebné pozorné sledovanie a prípadne úprava dávky takrolimu.
takrolimus (5 mg jednorazová dávka) ^e + sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^f	<i>Pozorované:</i> takrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA					
norgestimát/etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg jedenkrát denne) + voxilaprevir (100 mg jedenkrát denne) ^f	<i>Pozorované:</i> norelgestromín	↔	↔	↔	Používanie lieku Vosevi s liekmi obsahujúcimi etinylestradiol je kontraindikované (pozri časť 4.3). Majú sa zvažovať alternatívne metódy antikoncepcie (napr. samotný progesterín alebo nehormonálne metódy).
	norgestrel	↔	↔	↔	
	etinylestradiol	↔	↔	↔	

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti/možný mechanizmus interakcie	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) ^{a,b}				Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s liekom Vosevi
	Aktívne	C _{max}	AUC	C _{min}	
STIMULANTY					
modafinil (indukcia P-gp a CYP)	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↔ modafinil ↓ sofosbuvir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir				Súbežné podávanie lieku Vosevi s modafinilom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

- Pomer priemerných hodnôt (90 % IS) farmakokinetických parametrov v štúdiu súbežne podávaných liečiv samostatne alebo v kombinácii. Žiadny účinok = 1,00.
- Všetky interakčné štúdie vykonané so zdravými dobrovoľníkmi.
- Spodná hranica bez farmakokinetick^ej interakcie na úrovni 70 %.
- Toto sú lieky z rovnakej triedy, pri ktorej možno predpokladať podobné interakcie.
- Hranice biologick^ej ekvivalencie/ekvivalencie sú na úrovni 80 – 125 %.
- Hranice bez farmakokinetick^ej interakcie sú na úrovni 70 – 143 %.
- Podávaný ako kombinácia fixnej dávky efavirenzu, emtricitabínu a tenofoviru DF.
- Podávaný ako kombinácia fixnej dávky sofosbuviru, velpatasviru.
- Podávaný ako kombinácia fixnej dávky emtricitabínu, rilpivirínu a tenofovir-alafenamidu.
- Podávaný ako kombinácia fixnej dávky emtricitabínu, tenofovir-dizoproxilfumarátu.
- Hranice bez farmakokinetick^ej interakcie sú na úrovni 50 – 200 %.
- Podávaný ako kombinácia fixnej dávky elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití sofosbuviru, velpatasviru, voxilapreviru alebo lieku Vosevi u gravidných žien.

Sofosbuvir

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Nebolo možné úplne odhadnúť hranice expozícií dosiahnutých pre sofosbuvir u potkanov v porovnaní s expozíciou u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

Velpatasvir

Štúdie na zvieratách preukázali možné spojenie s reprodukčnou toxicitou (pozri časť 5.3).

Voxilaprevir

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa neodporúča užívanie lieku Vosevi počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sofosbuvir, metabolity sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru vylučujú do materského mlieka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie velpatasviru a metabolitov sofosbuviru do mlieka. Pri podávaní laktujúcim potkanom sa zistil voxilaprevir v plazme dojčených mláďat.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Preto sa liek Vosevi nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku lieku Vosevi na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky sofosbuviru, velpatasviru ani voxilapreviru na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Vosevi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaníach 2. a 3. fázy bol podiel pacientov, ktorí natrvalo ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií, 0,1 % u pacientov, ktorí dostávali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir počas 8 týždňov. Liečbu natrvalo neukončili z dôvodu nežiaducich reakcií žiadni pacienti, ktorí dostali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir počas 12 týždňov v pivotných klinických štúdiách 2. a 3. fázy.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií pre Vosevi je založené na bezpečnostných údajoch z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení na trh. Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 3. Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka č. 3: Nežiaduce reakcie na liek zistené pri lieku Vosevi

Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté	hnačka, nevoľnosť
Časté	bolesť brucha, znížená chuť do jedla, vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté	vyrážka
Menej časté	angiodém ^a
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Časté	myalgia
Menej časté	svalový spazmus
<i>Laboratórne vyšetrenia:</i>	
Časté	zvýšená hladina celkového bilirubínu

a. Nežiaduca reakcia identifikovaná prostredníctvom dohľadu nad liekmi obsahujúcimi sofosbuvir/velpatasvir po uvedení na trh

Pediatrická populácia

Posúdenie bezpečnosti lieku Vosevi u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších je založené na údajoch od 21 pacientov doteraz neliečených DAA infikovaných HCV s genotypmi 1, 2, 3 alebo 4 (bez cirhózy), ktorí boli liečení liekom Vosevi počas 8 týždňov v otvorenom klinickom skúšaní 2. fázy (štúdia 1175). Pozorované nežiaduce reakcie boli konzistentné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách s liekom Vosevi u dospelých.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Srdcové arytmie

Ak sa režimy obsahujúce sofosbuvir používali v kombinácii s amiodarónom a/alebo inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časti 4.4 a 4.5).

Poruchy kože

Frekvencia neznáma: Stevenson-Johnsonov syndróm

Laboratórne abnormality

Celkový bilirubín

V skúšaniach 3. fázy sa pozorovali zvýšenia celkového bilirubínu o menej ako alebo rovné 1,5 x horného limitu normálu u 4 % pacientov bez cirhózy a u 10 % s kompenzovanou cirhózou z dôvodu inhibície OATP1B1 a OATP1B3 voxilaprevirom. Hladiny celkového bilirubínu sa znížili po ukončení liečby s liekom Vosevi.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť sofosbuviru v kombinácii s ledipasvirom alebo velpatasvirom s fixnou dávkou sa skúmala u 154 pacientov s ESRD vyžadujúcim dialýzu (štúdia 4062 a štúdia 4063). Za týchto podmienok sa expozícia metabolitu sofosbuviru GS-331007 zvýšila 20-násobne a prekročila hladiny, pri ktorých boli v predklinických skúšaniach pozorované nežiaduce reakcie. V tomto obmedzenom súbore údajov o klinickej bezpečnosti nebola miera nežiaducich udalostí a prípadov smrti jasne zvýšená oproti očakávaniam u pacientov s ESRD.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššími zdokumentovanými dávkami sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru boli jednorazové dávky 1 200 mg, 500 mg a 900 mg, v uvedenom poradí. V štúdiách so sofosbuvírom a velpatasvirom vykonávaných so zdravými dospelými dobrovoľníkmi sa nepozorovali žiadne neobvyklé účinky pri týchto hladinách dávok a nežiaduce udalosti sa hlásili s podobnou frekvenciou a závažnosťou, ako boli hlásené v skupinách s placebo. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich voxilaprevir 900 mg boli hnačka (34 %), nevoľnosť (17 %) a bolesť hlavy (9 %).

Pri predávkovaní liekom Vosevi nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Ak dôjde k predávkovaniu, u pacienta sa musia sledovať príznaky toxicity. Liečba predávkovania liekom Vosevi zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovania klinického stavu pacienta. Hemodialýza môže efektívne odstrániť metabolit sofosbuviru, GS-331007, s extrakčným pomerom 53 %. Nie je pravdepodobné, že hemodialýza bude mať za následok významné odstránenie velpatasviru alebo voxilapreviru, pretože velpatasvir a voxilaprevir sa silne viažu na plazmatické bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; priamo účinkujúce antivirotiká,
ATC kód: J05AP56

Mechanizmus účinku

Sofosbuvir je u všetkých genotypov vírusu HCV inhibítor NS5B RNA-dependentnej RNA polymerázy, ktorá je potrebná na replikáciu vírusu. Sofosbuvir je nukleotidový prodrug (prekurzor), ktorý podstupuje vnútrobunkový metabolizmus za vzniku farmakologicky aktívneho trifosfáturidínového analógu (GS-461203), ktorý sa môže inkorporovať do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a pôsobiť ako terminátor reťazca. V biochemických testoch GS-461203 inhiboval aktivitu polymerázy rekombinantného NS5B z HCV genotypu 1b, 2a, 3a a 4a. GS-461203 nie je inhibítorom ľudskej DNA a RNA polymerázy ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA.

Velpatasvir je u všetkých genotypov HCV inhibítor bielkoviny HCV NS5A, ktorá je potrebná na replikáciu vírusu.

Voxilaprevir je inhibítor proteázy NS3/4A HCV u všetkých genotypov. Voxilaprevir pôsobí ako nekovalentný reverzibilný inhibítor proteázy NS3/4A.

Antivírusová aktivita

Hodnoty 50 % účinnej koncentrácie (EC_{50}) sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru voči replikónom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie proteázy NS5B, NS5A a NS3 z laboratórnych kmeňov sú uvedené v tabuľke 4. Hodnoty EC_{50} sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru voči klinickým izolátom sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 4: Aktivita sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru voči replikónom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikónom

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

NA: Nie je k dispozícii.

- Priemerná hodnota z viacpočetných experimentov s rovnakým laboratórnym replikónom.
- Na testovanie sa použili stabilné chimérické replikóny 1b prenášajúce gény NS5B z genotypu 2b, 5a alebo 6a.
- Údaje z rôznych kmeňov NS5A replikónov s úplnou dĺžkou alebo chimérických NS5A replikónov prenášajúcich gény s úplnou dĺžkou NS5A, ktoré obsahujú polymorfizmy L31 alebo M31.
- Údaje z chimérického NS5A replikónu prenášajúceho NS5A aminokyseliny 9-184.
- Stabilné bunkové línie exprimujúce replikóny kódujúce Renilla luciferázy.
- Údaje získané z prechodne transfektovaných replikónov buniek.

Tabuľka 5: Aktivita sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru voči nestálym replikónom obsahujúcim proteázu NS5A, NS5B alebo NS3 z klinických izolátov

Genotyp replikónu	Replikóny obsahujúce NS5B z klinických izolátov		Replikóny obsahujúce NS5A z klinických izolátov		Replikóny obsahujúce proteázu NS3 z klinických izolátov	
	Počet klinických izolátov	Medián EC ₅₀ sofosbuviru, nM (rozsah)	Počet klinických izolátov	Medián EC ₅₀ velpatasviru, nM (rozsah)	Počet klinických izolátov	Medián EC ₅₀ voxilapreviru, nM (rozsah)
1a	67	62 (29 – 128)	23	0,019 (0,011 – 0,078)	58	0,59 (0,14 – 19,16)
1b	29	102 (45 – 170)	34	0,012 (0,005 – 0,500)	29	0,50 (0,19 – 2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006 – 0,364)	18	2,8 (1,78 – 6,72)
2b	14	30 (14 – 81)	16	0,002 (0,0003 – 0,007)	43	2,1 (0,92 – 8,3)
3a	106	81 (24 – 181)	38	0,005 (0,002 – 1,871)	32	6,3 (1,3 – 21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001 – 0,004)	58	0,52 (0,12 – 1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004 – 0,011)	11	0,85 (0,41 – 1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002 – 0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001 – 0,019)	16	1,8 (0,87 – 5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005 – 0,113)	15	2,7 (0,23 – 7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005 – 0,433)	12	0,2 (0,12 – 0,43)

NA: Nie je k dispozícii

Prítomnosť 40 % ľudskeho séra nemala žiadny vplyv na aktivitu sofosbuviru proti HCV, ale 13-násobne a 6,8-násobne znížila aktivitu velpatasviru a voxilapreviru proti HCV voči replikónom HCV genotypu 1a.

Rezistencia

V bunkovej kultúre

Pre sofosbuvir bola substitúcia S282T v NS5B vybratá v replikónoch genotypov 1 – 6 a bola spojená s 2- až 18-násobne nižšou citlivosťou na sofosbuvir.

Pre velpatasvir v replikónoch genotypov 1 – 6 boli substitúcie spojené s rezistenciou vybraté pre 2 alebo viac genotypov L31I/V a Y93H. Cielená mutagenéza variantov spojených s rezistenciou (RAV) NS5A preukázala, že substitúciami vedúcimi k > 100-násobnému zníženiu citlivosti na velpatasvir sú M28G, A92K a Y93H/N/R/W v genotype 1a, A92K v genotype 1b, C92T a Y93H/N v genotype 2b, Y93H v genotype 3 a L31V a P32A/L/Q/R v genotype 6. Žiadne individuálne RAV testované na genotypoch 2a, 4a alebo 5a nevedli k > 100-násobnému zníženiu citlivosti na velpatasvir.

Pre voxilaprevir v replikónoch genotypov 1 – 6 boli substitúcie spojené s rezistenciou vybraté pre 2 alebo viac genotypov Q41H, A156V/T/L a D168E/H/Y. Cielená mutagenéza známych RAV NS3 preukázala, že substitúciami vedúcimi k > 100-násobnému zníženiu citlivosti na voxilaprevir sú A156V, A156T alebo A156L v genotype 1a, 1b, 2a, 3a a 4. Žiadne individuálne RAV testované na genotypoch 2b, 5a alebo 6a nevedli k > 100-násobnému zníženiu citlivosti na voxilaprevir.

V prípade velpatasviru aj voxilapreviru kombinácie RAV často preukázali vyššie zníženia citlivosti ako individuálne samotné RAV.

Skrížená rezistencia v bunkovej kultúre

Voxilaprevir je aktívny *in vitro* voči väčšine RAV NS3, ktoré vyvolávajú rezistenciu na inhibítory proteázy NS3/4A prvej generácie. Okrem toho je velpatasvir aktívny *in vitro* voči väčšine RAV NS5A, ktoré vyvolávajú rezistenciu na ledipasvir a daklatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir boli úplne aktívne voči substitúciám súvisiacim s rezistenciou na iné triedy DAA s odlišnými mechanizmami účinku, napr. voxilaprevir bol úplne aktívny voči RAV NI NS5A a NS5B.

V klinických štúdiách

Štúdie s dospelými pacientmi liečenými DAA

Z 263 pacientov, ktorí sa už liečili inhibítormi NS5A a boli liečení sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom počas 12 týždňov v štúdiu POLARIS-1 (pozri tabuľku 10), 7 z 263 (3 %) pacientov (2 s genotypom 1, 4 s genotypom 3 a 1 s genotypom 004) nedosiahli trvalú virologickú odpoveď (SVR12) a splnili podmienky na zaradenie do analýzy rezistencie; u 6 došlo k relapsu a u 1 došlo k virologickému zlyhaniu s farmakokinetickými údajmi zodpovedajúcimi s nedodržiavaním predpísanej liečby. U pacienta s genotypom 1a a virologickým zlyhaním sa vyvinuli RAV NS5A L31M a Y93H. U jedného pacienta s genotypom 4d, u ktorého došlo k relapsu, sa vyvinul RAV NS5A Y93H. U ďalších 5 pacientov s relapsom sa nevyvinuli žiadne RAV nukleozidových inhibítormi (NI) NS3, NS5A ani NS5B.

Zo 182 pacientov, ktorí sa liečili DAA a ktorí boli liečení sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom počas 12 týždňov v skúšaní POLARIS-4 (pozri tabuľku 11), sa u zo 182 pacientov (1 %) vyskytol relaps a splnil podmienky na zaradenie do analýzy rezistencie. U tohto pacienta infikovaného HCV genotypom 1a sa nevykytli žiadne RAV NI NS3, NS5A ani NS5B.

Štúdie s dospelými pacientmi, ktorí sa ešte neliečili DAA

V skupine liečenej sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom počas 8 týždňov v štúdiu POLARIS-2 (pozri tabuľku 12) splnili podmienky na zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu relapsu celkovo 21 z 501 (4 %) pacientov (16 s genotypom 1, 2 s genotypom 2, 2 s genotypom 4 a 1 s genotypom 5). Z týchto 21 pacientov mal 1 pacient vírus so vznikom RAV NS5A Q30R a L31M v čase zlyhania. U žiadneho z týchto 21 pacientov sa nevyvinuli RAV NI NS3 a NS5B. V skupine liečenej sofosbuvírom/velpatasvírom počas 12 týždňov splnili podmienky na zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu relapsu celkovo 3 zo 440 (1 %) pacientov (2 s genotypom 1, 1 s genotypom 4). Z týchto 3 pacientov mal 1 pacient (33 %) vírus so vznikom RAV NS5A Y93N v čase zlyhania. U žiadneho z týchto 3 pacientov sa nevyvinuli RAV NI NS3 a NS5B.

V skupine liečenej sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom počas 8 týždňov v štúdiu POLARIS-3 (pozri tabuľku 14) splnili podmienky na zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu relapsu 2 zo 110 (2 %) pacientov (genotyp 3). U žiadneho z týchto pacientov sa nevyvinuli RAV NI NS3, NS5A ani NS5B. V skupine liečenej sofosbuvírom/velpatasvírom počas 12 týždňov splnili podmienky na zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu virologického zlyhania 2 zo 109 (2 %) pacientov. Obaja títo pacienti mali vírus so vznikom RAV NS5A Y93H v čase zlyhania. U žiadneho z týchto pacientov sa nevyvinuli RAV NI NS3 ani NS5B.

Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby

Štúdie s dospelými pacientmi, ktorí sa už liečili DAA

Vykonal sa analýza na preskúmanie súvislosti medzi existujúcimi východiskovými RAV NS3 a NS5A a výsledkom liečby u pacientov, ktorí sa predtým liečili režimami DAA a dostávali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir počas 12 týždňov v štúdiách POLARIS-1 a POLARIS-4. Sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: SVR12 u pacientov, ktorí sa už liečili DAA s východiskovými RAV NS3 alebo NS5A podľa štúdie

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 týždňov	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Žiadne RAV NS3 alebo NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Akákoľvek RAV NS3 alebo NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Len NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Len NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 a NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV nie sú stanovené pre NS3 a NS5A ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Pacienti so zlyhaním sekvenovania génu NS3 a/alebo NS5A.

SVR12 sa dosiahla u 18 z 19 (95 %) pacientov, ktorí mali východiskové RAV NI NS5B v štúdiu POLARIS-1 vrátane 2 pacientov, ktorí mali okrem RAV NS5A aj vírus s RAV NI NS5B S282T vo východiskovej fáze. V štúdiu POLARIS-4 malo celkovo 14 pacientov vírus s RAV NI NS5B vo východiskovej fáze a všetci dosiahli SVR12.

Štúdie s dospelými pacientmi, ktorí sa ešte neliečili DAA

Vykonal sa analýzy na preskúmanie súvislosti medzi existujúcimi východiskovými RAV NS3 a NS5A a výsledkom liečby u pacientov, ktorí sa predtým neliečili režimami DAA a dostávali sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir počas 8 týždňov v štúdiách POLARIS-2 a POLARIS-3. Sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: SVR12 u pacientov, ktorí sa ešte neliečili DAA s východiskovými RAV NS3 alebo NS5A podľa štúdie

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8 týždňov	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Žiadne RAV NS3 alebo NS5A	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Akákoľvek RAV NS3 alebo NS5A	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Len NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Len NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 a NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV nie sú stanovené pre NS3 a NS5A ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Pacienti so zlyhaním sekvenovania génu NS3 a/alebo NS5A.

SVR12 sa dosiahla u všetkých 39 pacientov, ktorí mali východiskové RAV NI NS5B v štúdiu POLARIS-2 a u 2 z 3 pacientov (67 %) v štúdiu POLARIS-3. RAV NI NS5B S282T sa nezistilo u žiadneho pacienta v štúdiách POLARIS-2 a POLARIS-3. U pacientov s genotypom 1a v štúdiu POLARIS-2 bola SVR12 87 % (53/61) u tých, ktorí mali RAV Q80K/L/R a 94 % (99/105) u tých, ktorí nemali RAV Q80K/L/R.

Štúdia u pediatrických pacientov

Východiskové sekvencie NS3, NS5A a NS5B sa získali od 21 pediatrických pacientov vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov, ktorí predtým neboli liečení režimami DAA v 2. fáze štúdie. Z 21 pacientov boli východiskové NS3, NS5A a/alebo NS5B NI RAV zistené u 1, 10 a 3 pacientov, v uvedenom poradí. Po liečbe liekom Vosevi počas 8 týždňov sa SVR12 dosiahla u všetkých 21 pacientov vrátane všetkých pacientov, ktorí mali na začiatku NS3, NS5A a/alebo NS5B NI RAV.

Klinická účinnosť

Účinnosť lieku Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) sa hodnotila v štyroch štúdiách 3. fázy, v dvoch štúdiách s dospelými pacientmi, ktorí sa už liečili DAA a v dvoch štúdiách s pacientmi, ktorí sa ešte neliečili DAA s infekciou HCV s genotypom 1 až 6 bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou podľa zhrnutia v tabuľke 8. Demografické a východiskové charakteristiky sú pre všetky štúdie uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 8: Štúdie vykonané s liekom Vosevi

Štúdia	Populácia	Skupiny a trvanie štúdie (počet liečených pacientov)	Ďalšie údaje o štúdií
POLARIS-1 (randomizovaná dvojito zaslepená)	Pacienti, ktorí sa liečili inhibítorom NS5A, GT 1 – 6, s cirhózou alebo bez nej	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 týždňov (N = 263) • Placebo 12 týždňov (N = 152) 	Placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej boli pacienti s infekciou GT 1 randomizovaní v pomere 1 : 1, aby dostávali SOF/VEL/VOX alebo placebo počas 12 týždňov. Pacienti s infekciou GT 2 – 6 boli zaradení len do skupiny SOF/VEL/VOX počas 12 týždňov.
POLARIS-4 (otvorená)	Pacienti liečení DAA (ktorí nedostali inhibítor NS5A), GT 1 – 6, s cirhózou alebo bez nej	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 týždňov (N = 182) • SOF/VEL 12 týždňov (N = 151) 	Pacienti s infekciou GT 1 – 3 boli randomizovaní v pomere 1 : 1, aby dostávali SOF/VEL/VOX alebo SOF/VEL počas 12 týždňov. Pacienti s infekciou GT 4 – 6 boli zaradení len do skupiny SOF/VEL/VOX počas 12 týždňov.
POLARIS-2 (otvorená)	Pacienti, ktorí sa neliečili DAA, GT 1, 2, 4, 5 alebo 6, s cirhózou alebo bez nej. GT 3 bez cirhózy	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 týždňov (N = 501) • SOF/VEL 12 týždňov (N = 440) 	Pacienti s infekciou GT 1 – 4 boli randomizovaní v pomere 1 : 1, aby dostávali SOF/VEL/VOX počas 8 týždňov alebo SOF/VEL počas 12 týždňov. Pacienti s infekciou GT 5 – 6 boli zaradení len do skupiny SOF/VEL/VOX počas 8 týždňov.
POLARIS-3 (otvorená)	Pacienti neliečení DAA s infekciou GT 3 a cirhózou	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 týždňov (N = 110) • SOF/VEL 12 týždňov (N = 109) 	Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1, aby dostávali SOF/VEL/VOX počas 8 týždňov alebo SOF/VEL počas 12 týždňov.

DAA: antivírusový liek s priamym účinkom; GT: genotyp, SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabuľka 9: Demografické a východiskové charakteristiky pacientov zaradených do štúdií POLARIS-1, -2, -3 a -4

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

Sérové hodnoty HCV RNA boli počas klinických štúdií merané použitím testu COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (verzia 2.0) so spodným limitom kvantifikácie (LLOQ, Lower Limit of Quantification) 15 IU na ml. Trvalá virologická odpoveď (SVR12), definovaná ako hladina HCV RNA nižšia ako LLOQ po 12 týždňoch od skončenia liečby, bola primárnym koncovým ukazovateľom určenia miery vyliečenia z infekcie HCV.

*Klinické štúdie s pacientmi, ktorí sa už liečili DAA
Dospelí, ktorí sa už liečili inhibítorom NS5A (POLARIS-1)*

Tabuľka 10 zobrazuje SVR12 podľa genotypu HCV pre klinické skúšanie POLARIS-1. Medián času medzi predchádzajúcim zlyhaním DAA a prvou dávkou lieku Vosevi u pacientov zaradených do skúšania POLARIS-1 bol 39 týždňov (rozsah: 11 až 299 týždňov). Žiadni pacienti v skupine s placebom nedosiahli SVR4.

Tabuľka 10: SVR12 u pacientov, ktorí sa už liečili inhibítorom NS5A, podľa genotypu HCV v štúdiu POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 týždňov (n = 263)								
	Spolu (všetky GT) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Spolu ^b (n = 150)					
SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>									
Virologické zlyhanie počas liečby ^c	< 1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Relaps ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Iné ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotyp

* Najčastejšie predchádzajúce inhibítory NS5A boli ledipasvir (LDV) (51 %), daklatasvir (27 %) a ombitasvir (11 %).

a. Jeden pacient s neurčeným genotypom dosiahol SVR12.

b. Štyria pacienti mali podtypy genotypu 1 iné ako genotyp 1a alebo genotyp 1b; všetci 4 pacienti dosiahli SVR12.

c. Farmakokinetické údaje u 1 pacienta s virologickým zlyhaním počas liečby boli v súlade s nedodržiavaním predpísanej liečby.

d. Menovateľom relapsu je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom hodnotení počas liečby.

e. Iné zahŕňajú pacientov s chýbajúcimi údajmi a pacientov, ktorí ukončili liečbu pred virologickou supresiou.

Dospelí liečení DAA, ktorí nedostali inhibítor NS5A (POLARIS-4)

V tabuľke 11 je uvedená SVR12 podľa genotypu HCV a virologického výsledku klinického skúšania POLARIS-4. Medián času medzi predchádzajúcim zlyhaním DAA a prvou dávkou lieku Vosevi alebo sofosbuviru/velpatasviru u pacientov zaradených do skúšania POLARIS-4 bol 76 týždňov (rozsah 10 až 549 týždňov).

Tabuľka 11: SVR12 podľa genotypu HCV a virologického výsledku štúdie POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 týždňov (n = 182)	SOF/VEL 12 týždňov (n = 151)
Celkové SVR12	98 % (178/182)	90 % (136/151)
Genotyp 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotyp 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotyp 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotyp 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotyp 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotyp 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>		
Virologické zlyhanie pri liečbe ^a	0/182	1 % (1/151)
Relaps ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Iné ^c	2 % (3/182)	0/151

a. U väčšiny (85 %) pacientov bol predtým režim s obsahom sofosbuviru neúspešný.

b. Menovateľom relapsu je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

c. Iné zahŕňajú pacientov s chýbajúcimi údajmi a pacientov, ktorí ukončili liečbu pred virologickou supresiou.

Klinické štúdie s pacientmi, ktorí sa ešte neliečili DAA

Dospelí, ktorí sa ešte neliečili DAA s infekciou HCV genotypu 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 (POLARIS-2)

Tabuľka 12 zobrazuje SVR12 podľa genotypu HCV a virologickej odpovede v klinickom skúšaní POLARIS-2.

Tabuľka 12: SVR12 podľa genotypu HCV a virologického výsledku štúdie POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 týždňov (n = 501)	SOF + VEL 12 týždňov (n = 440)
Celková SVR12^a	95 % (477/501)	98 % (432/440)
Genotyp 1 ^b	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotyp 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotyp 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotyp 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotyp 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotyp 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotyp 5	94 % (17/18)	0/0
Genotyp 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Výsledok u pacientov bez SVR</i>		
Virologické zlyhanie počas liečby	0/501	0/440
Relaps ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Iné ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % pacientov zaradených do štúdie POLARIS-2 dostalo predtým liečbu režimom na základe interferónu.

a. Dvaja pacienti s nestanoveným genotypom v skupine SOF/VEL/VOX dosiahli SVR12.

b. Dvaja pacienti mali podtypy genotypu 1 iné ako 1a alebo 1b; obidvaja dosiahli SVR12.

c. Menovateľom relapsu je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

d. Iné zahŕňajú pacientov s chýbajúcimi údajmi a pacientov, ktorí ukončili liečbu pred virologickou supresiou.

Liečba s liekom Vosevi počas 8 týždňov v štúdiu POLARIS-2 nepreukázala štatistickú noninferioritu v porovnaní s liečbou sofosbuvírom/velpatasvírom počas 12 týždňov s vopred stanovenou hranicou – 5 %. Rozdiel v SVR12 vznikol v dôsledku nižšej miery odpovede u pacientov s infekciou genotypu 1a a/alebo cirhózou. U pacientov s genotypom 1a bez cirhózy liečených s liekom Vosevi počas 8 týždňov bol výsledok ovplyvnený nasledujúcimi základnými faktormi: BMI \geq 30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B non-CC, HCV RNA \geq 800 000 IU/ml. SVR12 bol 98 % u pacientov s dvomi alebo menej faktormi a 81 % u pacientov s tromi alebo štyrmi faktormi. Tabuľka 13 zobrazuje SVR12 podľa genotypu HCV podľa stavu cirhózy v klinickom skúšaní POLARIS-2.

Tabuľka 13: SVR12 podľa genotypu HCV a virologický výsledok u pacientov, ktorí dostávali liek Vosevi počas 8 týždňov a nemali cirhózu alebo mali cirhózu v štúdiu POLARIS-2

SOF/VEL/VOX 8 týždňov		
	Bez cirhózy (411/501)	S cirhózou (90/501)
Celková SVR12^a	96 % (395/411)	91 % (82/90)
Genotyp 1 ^b	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotyp 1a	92 % (109/118) ^c	90 % (46/51)
Genotyp 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotyp 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotyp 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotyp 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotyp 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotyp 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Výsledok u pacientov bez SVR</i>		
Virologické zlyhanie počas liečby	0/411	0/90
Relaps ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Iné ^e	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- a. Dvaja pacienti bez cirhózy s neurčeným genotypom v skupine SOF/VEL/VOX dosiahli SVR12.
b. eden pacient bez cirhózy mal podtyp genotypu 1 iný ako genotyp 1a alebo genotyp 1b; pacient dosiahol SVR12.
c. SVR12 je 89 % u pacientov s genotypom 1a zaradených na pracoviskách v USA a 97 % u pacientov s genotypom 1a zaradených na pracoviskách mimo USA
d. Menovateľom relapsu je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom hodnotení počas liečby.
e. Iné zahŕňajú pacientov s chýbajúcimi údajmi a pacientov, ktorí ukončili liečbu pred virologickou supresiou.

Dospelí, ktorí sa ešte neliečili DAA s infekciou HCV genotypu 3 a kompenzovanou cirhózou (POLARIS-3)

Tabuľka 14 zobrazuje SVR12 a virologický výsledok pre štúdiu POLARIS-3.

Tabuľka 14: SVR12 a virologický výsledok v štúdiu POLARIS-3 (genotyp 3 HCV s kompenzovanou cirhózou)*

	SOF/VEL/VOX 8 týždňov (n = 110)	SOF/VEL 12 týždňov (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>		
Virologické zlyhanie pri liečbe	0/110	1 % (1/109)
Relaps ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Iné ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* 29 % pacientov zaradených do štúdie POLARIS-3 predtým dostávalo liečbu režimom na základe interferónu.

- a. Menovateľom relapsu je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom hodnotení počas liečby.
b. Iné zahŕňajú pacientov s chýbajúcimi údajmi a pacientov, ktorí ukončili liečbu pred virologickou supresiou.

Dospelí, ktorí boli predtým liečení režimami obsahujúcimi sofosbuvir/velpatasvir

Vosevi bol počas 12 týždňov hodnotený u pacientov, ktorí boli predtým liečení režimami obsahujúcimi sofosbuvir/velpatasvir. Medián času do opätovnej liečby bol 414 dní (rozsah 198 – 1 271). Z 31 zaradených pacientov bolo 74 % (23/31) mužov, 81 % (25/31) belochov, 71 % (22/31) malo index telesnej hmotnosti na začiatku < 30 kg/m², 48 % (15/31) malo kompenzovanú cirhózu, 58 % (18/31) už predtým dostávalo sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir a 42 % (13/31) už predtým dostávalo sofosbuvir a velpatasvir. Väčšina pacientov mala infekciu HCV genotypu 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) alebo genotypu 3 [26 % (8/31)]. Celková miera SVR12 bola 100 % (31/31).

Starší pacienti

Do klinických štúdií s liekom Vosevi bolo zaradených 189 pacientov vo veku 65 rokov a starších (17 % z celkového počtu pacientov v klinických štúdiách 2. a 3. fázy). Miery odpovede pozorované u pacientov vo veku ≥ 65 rokov boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v liečených skupinách u pacientov vo veku < 65 rokov.

Pediatrická populácia

Účinnosť 8-týždňovej liečby sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom u pediatrických pacientov infikovaných vírusom HCV vo veku 12 rokov a starších sa hodnotila v 2. fáze otvoreného klinického skúšania (štúdia 1175) u 21 pacientov neliečených DAA.

Z 21 liečených pacientov bol medián veku 14 rokov (rozsah: 12 – 16); 62 % pacientov boli ženy; 76 % boli belosi, 5 % boli černosi a 10 % boli ázijčania; 10 % boli hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Priemerná hmotnosť bola 54 kg (rozsah: 38 – 86 kg); priemerný index telesnej hmotnosti bol 20,5 kg/m² (rozsah: 17 – 32 kg/m²); a 52 % malo východiskovú hladinu HCV RNA \geq 800 000 IU/ml. Podiely pacientov s genotypom HCV 1, 2, 3 a 4 boli 29 %, 19 %, 43 % a 10 %; a žiadny pacient nemal známu cirhózu. Väčšina pacientov (76 %) bola infikovaná vertikálnym prenosom. Celková miera SVR12 bola 100 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuvíru, GS-331007, velpatasvíru a voxilaprevíru sa hodnotili u zdravých dospelých jedincov a u pacientov s chronickou hepatítidou C.

Sofosbuvir

Po perorálnom podaní lieku Vosevi sa sofosbuvir rýchlo absorboval a medián maximálnej plazmatickej koncentrácie sa pozoroval 2 hodiny po podaní dávky. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie GS-331007 sa pozoroval 4 hodiny po podaní dávky. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pacientov infikovaných HCV boli priemerné hodnoty AUC₀₋₂₄ a C_{max} v rovnovážnom stave pre sofosbuvir (n = 1 038) 1 665 ng•h/ml a 678 ng/ml, v uvedenom poradí; priemerné hodnoty AUC₀₋₂₄ a C_{max} v rovnovážnom stave pre GS-331007 (n = 1 593) 12 834 ng•h/ml a 744 ng/ml, v uvedenom poradí. Hodnoty AUC₀ a C_{max} pre sofosbuvir a GS-331007 boli u zdravých dospelých jedincov a u pacientov s infekciou HCV podobné.

Velpatasvir

Medián maximálnych koncentrácií velpatasvíru sa pozoroval 4 hodiny po podaní dávky. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pacientov infikovaných HCV boli priemerné hodnoty AUC₀₋₂₄ a C_{max} v rovnovážnom stave pre velpatasvir (n = 1 595) 4 041 ng•h/ml a 311 ng/ml, v uvedenom poradí. V porovnaní so zdravými jedincami (n = 137) boli u pacientov infikovaných HCV hodnoty AUC₀₋₂₄ pre velpatasvir nižšie o 41 % a C_{max} o 39 %.

Voxilaprevir

Medián maximálnych koncentrácií voxilaprevíru sa pozoroval 4 hodiny po podaní dávky. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pacientov infikovaných HCV boli priemerné hodnoty AUC₀₋₂₄ a C_{max} v rovnovážnom stave pre voxilaprevir (n = 1 591) 2 577 ng•h/ml a 192 ng/ml, v uvedenom poradí. V porovnaní so zdravými jedincami (n = 63) boli u pacientov infikovaných HCV hodnoty AUC₀₋₂₄ aj C_{max} pre voxilaprevir vyššie o 260 %.

Vplyvy jedla

Ak sa liek Vosevi alebo jeho zložky podávali spolu s jedlom, hodnoty AUC_{0-inf} a C_{max} pre sofosbuvir boli o 64 % až 144 % a o 9 % až 76 % vyššie, v uvedenom poradí; hodnoty AUC_{0-inf} a C_{max} pre velpatasvir boli o 40 % až 166 % a o 37 % až 187 % vyššie, v uvedenom poradí a hodnoty AUC_{0-inf} a C_{max} pre voxilaprevir boli o 112 % až 435 % a o 147 % až 680 % vyššie, v uvedenom poradí. Hodnota AUC_{0-inf} pre GS-331007 sa nezmenila a hodnota C_{max} bola o 19 % až 35 % nižšie, ak sa liek Vosevi alebo jeho zložky podávali spolu s jedlom.

Distribúcia

Sofosbuvir sa viaže približne zo 61–65 % na ľudské plazmatické bielkoviny a táto väzba nie je závislá od koncentrácie liečiva v rozsahu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Väzba GS-331007 na bielkoviny bola

v ľudskej plazme minimálna. Po jednorazovej 400 mg dávke [¹⁴C]-sofosbuviru zdravým jedincom bol pomer [¹⁴C]-rádioaktivity v krvi voči plazme približne 0,7.

Velpatasvir sa viaže > 99 % na ľudské plazmatické bielkoviny a väzba nie je závislá od koncentrácie liečiva v rozsahu od 0,09 µg/ml do 1,8 µg/ml. Po jednorazovej 100 mg dávke [¹⁴C]-velpatasviru zdravým účastníkom bol pomer [¹⁴C]-rádioaktivity v krvi voči plazme v rozsahu medzi 0,5 až 0,7.

Voxilaprevir sa približne > 99 % viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Po jednorazovej 100 mg dávke [¹⁴C]-voxilapreviru zdravým jedincom bol pomer [¹⁴C]-rádioaktivity v krvi voči plazme v rozsahu medzi 0,5 až 0,8.

Biotransformácia

Sofosbuvir sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, kde sa tvorí farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu GS-461203. Dráha metabolickej aktivácie zahŕňa postupnú hydrolýzu karboxylesterovej skupiny katalyzovanú ľudským katepsínom A (CatA) alebo karboxylesterázou 1 (CES1) a štiepenie fosforamidu proteínom 1 viažucim nukleotidy s histidínovou triádou (HINT1, Histidine Triad Nucleotide-binding Protein 1) s následnou fosforyláciou prostredníctvom dráhy pyrimidínovej nukleotidovej biosyntézy. Defosforylácia má za následok tvorbu nukleozidového metabolitu GS-331007, ktorý sa nemôže účinne refofosforylovať a *in vitro* nevykazuje aktivitu proti HCV. Po jednorazovej 400 mg perorálnej dávke [¹⁴C]-sofosbuviru tvoril GS-331007 približne > 90 % celkovej systémovej expozície.

Velpatasvir je primárnym substrátom CYP2B6, CYP2C8, a CYP3A4 s pomalou premenou. Po jednorazovej dávke 100 mg [¹⁴C]-velpatasviru tvorilo väčšinu (> 98 %) rádioaktivity v plazme východiskové liečivo. V ľudskej plazme sa zistili metabolity monohydroxylovaného a demetylovaného velpatasviru. Nezmenený velpatasvir je hlavnou látkou prítomnou v stolici.

Voxilaprevir je primárnym substrátom CYP3A4 s pomalou premenou. Po jednorazovej dávke 100 mg [¹⁴C]-voxilapreviru tvorilo väčšinu (približne 91 %) rádioaktivity v plazme východiskové liečivo. V ľudskej plazme sa zistili metabolity hydrolyzovaného a dehydrogenovaného voxilapreviru. Nezmenený voxilaprevir je hlavnou látkou prítomnou v stolici.

Eliminácia

Po jednorazovej 400 mg perorálnej dávke [¹⁴C]-sofosbuviru bolo priemerné celkové vylúčenie [¹⁴C]-rádioaktivity vyššie ako 92 %, z čoho sa približne 80 % vylúčilo v moči, 14 % v stolici a 2,5 % vo vydýchnutom vzduchu. Najväčšia časť dávky sofosbuviru vylúčená v moči bola vo forme GS-331007 (78 %) kým 3,5 % sa vylúčilo ako sofosbuvir. Tieto údaje naznačujú, že renálny klírens predstavuje hlavnú cestu eliminácie GS-331007. Mediány terminálnych polčasov sofosbuviru a GS-331007 po podaní lieku Vosevi boli 0,5 a 29 hodín, v uvedenom poradí.

Po jednorazovej 100 mg perorálnej dávke [¹⁴C]-velpatasviru bolo priemerné celkové vylúčenie [¹⁴C]-rádioaktivity 95 %, z čoho sa približne 94 % vylúčilo v stolici a 0,4 % v moči. Nezmenený velpatasvir bol hlavnou látkou prítomnou v stolici, čo predstavuje v priemere 77 % z podanej dávky, potom nasledoval monohydroxylovaný velpatasvir (5,9 %) a demetylovaný velpatasvir (3,0 %). Tieto údaje naznačujú, že vylučovanie východiskového liečiva žľou predstavuje hlavnú cestu vylučovania velpatasviru. Medián terminálneho polčasu velpatasviru po podaní lieku Vosevi bol približne 17 hodín.

Po jednorazovej 100 mg perorálnej dávke [¹⁴C]-voxilapreviru bolo priemerné celkové vylúčenie [¹⁴C]-rádioaktivity 94 %, pričom bola celá rádioaktivita nameraná v stolici a žiadna v moči. Nezmenený voxilaprevir bol hlavnou látkou prítomnou v stolici, čo predstavuje v priemere 40 % z podanej dávky. Medzi metabolitmi voxilapreviru tiež identifikovanými v stolici patrili des-[metylcyklopropylsulfónamid]-voxilaprevir (22,1 %), ktorý sa tvorí v črevách, dehydrovoxilaprevir (7,5 %) a dva metabolity des-[metylcyklopropylsulfónamid]-oxyvoxilapreviru (5,4 % a 3,9 %).

Hlavnou cestou eliminácie voxilapreviru bolo vylúčenie východiskového liečiva žlčou. Medián terminálneho polčasu voxilapreviru po podaní lieku Vosevi bol približne 33 hodín.

Linearita/nelinearita

AUC sofosbuviru a GS-331007 sú takmer úmerné s dávkou v rozsahu dávok od 200 mg do 1 200 mg. AUC velpatasviru sa zvyšuje viac než úmerne od 5 do 50 mg a menej než úmerne od 50 do 450 mg, čo naznačuje, že absorpcia velpatasviru je obmedzená rozpustnosťou. AUC voxilapreviru (skúmaného za podmienok podávania po jedle) sa zvyšuje viac než úmerne s dávkou v rozsahu dávok od 100 do 900 mg.

In vitro potenciál liekových interakcií sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru

Sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir sú substrátmi transportérov liečiv P-gp a BCRP, zatiaľ čo GS-331007 nie je substrátom týchto proteínov. Voxilaprevir a v menšej miere velpatasvir sú tiež substrátmi OATP1B1 a OATP1B3. *In vitro*, sa pozorovala pomalá metabolická premena velpatasviru primárne prostredníctvom CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 a voxilapreviru primárne prostredníctvom CYP3A4.

Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi transportérov liečiv P-gp, BCRP, proteínu vyvolávajúceho rezistenciu na viaceré liečivá 2 (MRP2, multidrug resistance-associated protein 2), exportnej pumpy žlčových solí (BSEP, bile salt export pump), OATP1B1, OATP1B3 a transportéra organických kationov (OCT, organic cation transporter) 1 a GS-331007 nie je inhibítorom OAT1, OAT3, OCT2 ani proteínu extrudujúceho mnohohlietkové a toxické zlúčeniny (MATE, multidrug and toxin extrusion protein) 1. Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi ani induktormi enzýmov CYP ani uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1.

Velpatasvir je inhibítorom transportéra liečiv P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a OATP2B1 a jeho zapojenie do liekových interakcií s týmito transportérmi je primárne obmedzené na proces absorpcie. V klinicky významných koncentráciách nie je velpatasvir inhibítorom pečenejších transportérov BSEP, kotransportného proteínu pre sodík a tauchlorát (NTCP, sodium taurocholate cotransporter protein), OATP1A2 ani OCT1, obličkových transportérov OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ani MATE1, ani enzýmov CYP či UGT1A1.

Voxilaprevir je inhibítorom transportérov liečiv P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3 a jeho zapojenie do liekových interakcií s týmito transportérmi je primárne obmedzené na proces absorpcie. Pri klinicky významných koncentráciách nie je voxilaprevir inhibítorom pečenejších transportérov OCT1, obličkových transportérov OCT2, OAT1, OAT3 ani MATE1, ani enzýmov CYP či UGT1A1.

Farmakokinetika špeciálnych populácií

Rasa a pohlavie

Pre sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir alebo voxilaprevir sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku rasy alebo pohlavia.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV preukázala, že v rámci analyzovaného vekového rozsahu (18 až 85 rokov) nemal vek žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru ani voxilapreviru. U 13 pacientov vo veku od 75 do 84 rokov s dostupnými údajmi o farmakokinetike bola priemerná expozícia voxilapreviru o 93 % vyššia ako priemerná expozícia pozorovaná u pacientov vo veku 18 až 64 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Súhrn účinkov rôznych stupňov poruchy funkcie obličiek (PFO) na expozície zložiek lieku Vosevi v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek, ako je opísané v texte nižšie, je uvedený v tabuľke 15.

Tabuľka 15: Účinky rôznych stupňov poruchy funkcie obličiek na expozície (AUC) SOF, GS - 331007, velpatasviru a voxilapreviru v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek

	HCV negatívni jedinci					Jedinci infikovaní vírusom HCV	
	Ľahká PFO (eGFR \geq 50 a < 80 ml/ min/ 1,73 m ²)	Stredná PFO (eGFR \geq 30 a < 50 ml/ min/1,73 m ²)	Ťažká PFO (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	ESRD vyžadujúce dialýzu		Ťažká PFO (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	ESRD vyžadujúce dialýzu
				Podané 1 hod. pred dialýzou	Podané 1 hod. po dialýze		
Sofosbuvir	1,6-krát \uparrow	2,1-krát \uparrow	2,7-krát \uparrow	1,3-krát \uparrow	1,6-krát \uparrow	~2-krát \uparrow	1,8-krát \uparrow
GS-331007	1,6-krát \uparrow	1,9-krát \uparrow	5,5-krát \uparrow	\geq 10-krát \uparrow	\geq 20-krát \uparrow	~7-krát \uparrow	18-krát \uparrow
Velpatasvir	–	–	1,5-krát \uparrow	–	–	–	1,4-krát \uparrow
Voxilaprevir	–	–	1,7-krát \uparrow	–	–	–	–

Farmakokinetika sofosbuviru sa skúmala u HCV negatívnych dospelých pacientov s ľahkou (eGFR \geq 50 a < 80 ml/min/1,73 m²), stredne ťažkou (eGFR \geq 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientov s ESRD vyžadujúcich hemodialýzu po podaní jednorazovej 400 mg dávky sofosbuviru v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 sa účinne odstraňoval hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 53 %. Po podaní jednorazovej dávky 400 mg sofosbuviru sa 4-hodinovou hemodialýzou odstránilo 18 % z podanej dávky.

U dospelých pacientov infikovaných HCV s ťažkou poruchou funkcie obličiek liečených sofosbuvikom 200 mg s ribavirínom (n = 10) alebo sofosbuvikom 400 mg s ribavirínom (n = 10) počas 24 týždňov alebo ledipasvirom/sofosbuvikom 90/400 mg (n = 18) počas 12 týždňov bola farmakokinetika sofosbuviru a GS-331007 konzistentná s farmakokinetikou pozorovanou u HCV negatívnych dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetika velpatasviru sa skúmala s jednorazovou dávkou 100 mg velpatasviru u HCV negatívnych dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min podľa Cockcrofta-Gaulta). Voxilaprevir sa neeliminuje obličkami.

Farmakokinetika voxilapreviru sa navyše skúmala s jednorazovou dávkou 100 mg voxilapreviru u HCV negatívnych dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min podľa Cockcrofta-Gaulta). Farmakokinetika voxilapreviru sa neskúmala u jedincov s ESRD vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru sa skúmala u pacientov infikovaných HCV s ESRD vyžadujúcim dialýzu liečených sofosbuvikom/velpatasvirom 400/100 mg raz denne počas 12 týždňov a porovnávala sa s pacientmi bez poruchy funkcie obličiek v skúšaníach 2./3. fázy so sofosbuvikom/velpatasvirom.

Hoci sa priamo nehodnotili expozície kombinácie sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru a voxilapreviru s fixnou dávkou u dospelých pacientov infikovaných HCV s ESRD vyžadujúcim dialýzu po podaní lieku Vosevi, očakáva sa, že expozície sofosbuviru, GS-331007 a velpatasviru budú podobné ako expozície pozorované po podaní sofosbuviru/velpatasviru 400/100 mg u pacientov infikovaných HCV s ESRD vyžadujúcim dialýzu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika sofosbuviru sa skúmala po 7-dňovom podávaní 400 mg dávok sofosbuviru u dospelých pacientov infikovaných HCV so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT trieda B a C). V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene bola AUC₀₋₂₄ sofosbuviru vyššia o 126 % u pacientov so stredne ťažkou a o 143 % s ťažkou poruchou funkcie pečene, zatiaľ čo AUC₀₋₂₄ GS-331007 bola vyššia o 18 % a 9 %, v uvedenom poradí. Populačná farmakokinetická analýza u dospelých pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza (CPT trieda A) nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru a GS-331007.

Farmakokinetika velpatasviru sa skúmala s jednorazovou dávkou 100 mg velpatasviru u HCV negatívnych dospelých pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT trieda B a C). Plazmatická expozícia velpatasviru (AUC_{inf}) u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene a u kontrolných jedincov s normálnou funkciou pečene bola podobná. Populačná farmakokinetická analýza u dospelých pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza (CPT trieda A) nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu velpatasviru.

Farmakokinetika voxilapreviru sa skúmala s jednorazovou dávkou 100 mg voxilapreviru u HCV negatívnych dospelých pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (CPT trieda B a C). V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene bola hodnota AUC_{inf} voxilapreviru vyššia o 299 % u pacientov so stredne ťažkou a o 500 % u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Neviazaná frakcia voxilapreviru bola približne 2-násobne vyššia pri ťažkej poruche funkcie pečene v porovnaní so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo normálnou funkciou pečene. Populačná farmakokinetická analýza u dospelých pacientov infikovaných HCV ukázala, že pacienti s cirhózou (CPT trieda A) mali o 73 % vyššiu expozíciu voxilapreviru než pacienti bez cirhózy (pozri časť 4.2).

Telesná hmotnosť

U dospelých telesná hmotnosť nemala na základe populačnej farmakokinetickej analýzy klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru.

Pediatričná populácia

Expozície sofosbuviru, GS-331007, velpatasviru a voxilapreviru u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí dostávali perorálne dávky sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru 400 mg/100 mg/100 mg raz denne, boli podobné ako u dospelých.

Farmakokinetika lieku Vosevi u pediatrických pacientov vo veku mladších ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg nie je stanovená (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sofosbuvir

Sofosbuvir nebol genotoxický v skupine *in vitro* alebo *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier myší. V štúdiách vývojovej toxicity sofosbuviru na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. V pre- a postnatálnej vývojovej štúdiu na potkanoch sa u potomstva nepozorovali žiadne účinky na správanie, reprodukciu ani vývoj.

V štúdiách karcinogenity vykonávaných na 2-ročných myšiach a potkanoch pri expozíciách GS-331007 až 17-násobne a 10-násobne vyšších ako je ľudská expozícia, v uvedenom poradí, sofosbuvir nebol karcinogénny.

Velpatasvir

Velpatasvir nebol genotoxický v skupine *in vitro* alebo *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier potkanov.

Velpatasvir nebol karcinogénny v 26-týždňovej transgenickej štúdiu s myšami pri expozíciách až do 67-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí ani v 2-ročnej štúdiu karcinogenity s potkanmi pri expozíciách až 5-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí.

Velpatasvir nemal žiadne nežiaduce účinky na párenie ani plodnosť. V štúdiách vývojovej toxicity velpatasviru na myšiach a potkanoch pri expozíciách AUC približne 23-násobne a 4-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke, v uvedenom poradí, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Bol však indikovaný možný teratogénny účinok u králikov, kde sa u zvierat

vystavených expozíciám AUC až do 0,5-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke pozorovalo zvýšenie celkových viscerálnych malformácií. Význam tohto nálezu pre ľudí nie je známy. V pre- a postnatálnej vývojovej štúdií na potkanoch pri expozíciách AUC približne 3-násobne vyšších, ako je ľudská expozícia pri odporúčanej klinickej dávke nemal velpatasvir žiadne nežiaduce účinky na správanie, reprodukciu ani vývoj potomstva.

Voxilaprevir

Voxilaprevir nebol genotoxický v skupine *in vitro* alebo *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie s použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier potkanov.

Štúdie karcinogenity s voxilaprevirom nie sú vykonané.

Voxilaprevir nemal žiadne nežiaduce účinky na párenie a plodnosť. V štúdiách vývojovej toxicity voxilapreviru na potkanoch a králikoch pri expozíciách AUC približne 141-násobne a 4-násobne vyšších, ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke, v uvedenom poradí, sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. V pre- a postnatálnej vývojovej štúdií na potkanoch pri expozíciách AUC približne 238-násobne vyšších, ako je ľudská expozícia pri odporúčanej klinickej dávke, nemal voxilaprevir žiadne nežiaduce účinky na správanie, reprodukciu ani vývoj potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

koloidný bezvodý oxid kremičitý,
kopovidón,
sodná soľ kroskarmelózy (E468),
monohydrát laktózy,
stearan horečnatý,
mikrokryštalická celulóza (E460).

Filmový obal tablety

čierny oxid železitý (E172),
červený oxid železitý (E172),
žltý oxid železitý (E172),
makrogol (E1521),
polyvinylalkohol (E1203),
mastenec (E553b),
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 28 filmom obalených tabliet s polyesterovou vatou a silikagélovým vysúšadlom.

Veľkosť balenia: škatuľa obsahujúca 1 fľašu s 28 filmom obalenými tabletami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obalené tablety
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg voxilapreviru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Flašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1223/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tablety [iba vonkajší obal]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg sofosbuviru, 50 mg velpatasviru a 50 mg voxilapreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Flašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1223/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tablety [iba vonkajší obal]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obalené tablety
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je liek Vosevi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Vosevi
3. Ako užívať liek Vosevi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Vosevi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Ak bol liek Vosevi predpísaný vášmu dieťaťu, uveďte si, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené vášmu dieťaťu (v takom prípade čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).

1. Čo je liek Vosevi a na čo sa používa

Vosevi je liek, ktorý obsahuje liečivá sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir v jednej tablete. Podáva sa na liečbu chronickej (dlhodobej) vírusovej infekcie pečene, ktorá sa nazýva hepatitída C, u pacientov vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg.

Liečivá v tomto lieku účinkujú spoločne blokovaním troch rôznych bielkovín, ktoré vírus hepatitídy C potrebuje na svoj rast a rozmnožovanie, čo umožňuje odstrániť infekciu z tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Vosevi

Neužívajte liek Vosevi

- **Ak ste alergický** na sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).

→ Ak sa vás to týka, **neužívajte liek Vosevi a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

- **Ak práve užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**
 - **rifampicín a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy);
 - **Pubovník bodkovaný** (rastlinný liek používaný na liečbu depresie);
 - **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov);
 - **rosuvastatín** (liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu v krvi alebo zníženie rizika určitých srdcovocievnych príhod);

- **dabigatran** (liek používaný na prevenciu krvných zrazenín);
- lieky obsahujúce **etinylestradiol** vrátane mnohých kontraceptív (antikoncepčných liekov).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, ak:

- **máte problémy s pečeňou** iné ako je hepatitída C, napríklad
 - **ak máte** teraz alebo ste nedávno mali infekciu vírusom **hepatitídy B**, pretože vás lekár možno bude dôkladnejšie sledovať;
 - **ak ste mali transplantáciu pečene**;
- **užívate liečbu na infekciu vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)**, pretože vás lekár možno bude dôkladnejšie sledovať.

Predtým, ako začnete užívať liek Vosevi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- teraz užívate, alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu, pretože to môže mať za následok život ohrozujúce spomalenie srdcového rytmu. Ak ste užívali tento liek, váš lekár môže zvážiť alternatívnu liečbu. Ak je potrebná liečba liekom Vosevi, môže byť nutné ďalšie sledovanie srdca.
- máte cukrovku. Po začatí liečby liekom Vosevi bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vašu súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je Vosevi, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak teraz užívate alebo ste v posledných mesiacoch užívali akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytne:

- pomalý alebo nepravidelný srdcový pulz alebo problémy so srdcovým rytmom,
- dýchavičnosť alebo zhoršenie existujúcej dýchavičnosti,
- bolesť v oblasti hrudníka,
- točenie hlavy,
- palpitácie (búšenie srdca),
- takmer mdloby alebo mdloby.

Krvné testy

Váš lekár vám pred liečbou liekom Vosevi, počas nej a po liečbe vyšetří krv. Dôvodom je, aby:

- lekár mohol rozhodnúť, či máte užívať liek Vosevi a ako dlho;
- lekár mohol potvrdiť, že vaša liečba bola účinná a v tele sa už nenachádza vírus hepatitídy C.

Deti a dospelí

Nepodávajúte tento liek deťom mladším ako 12 rokov veku a s telesnou hmotnosťou menej ako 30 kg. Použitie lieku Vosevi u týchto pacientov sa doteraz neskúmalo.

Iné lieky a Vosevi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Niektoré lieky sa nesmú užívať s liekom Vosevi. Užívanie lieku Vosevi s ktorýmkoľvek z uvedených liekov môže zabrániť správne účinku týchto liekov alebo viesť k zhoršeniu ktoréhokoľvek z vedľajších účinkov:

- **rifampicin a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy);
- **ľubovník bodkovaný** (rastlinný liek používaný na liečbu depresie);

- **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov);
- **rosuvastatín** (liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu v krvi alebo zníženie rizika určitých srdcovocievnych príhod);
- **dabigatran** (liek používaný na prevenciu krvných zrazenín);
- lieky obsahujúce **etinylestradiol** vrátane mnohých kontraceptív (antikoncepčných liekov).

Ak užívate niektorý z nižšie uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**:

- **amiodarón**, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu;
- **rifapentín** (antibiotikum používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy);
- **oxkarbazepín** (liek používaný na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov);
- **tenofovir-dizoproxilfumarát** alebo akýkoľvek liek obsahujúci tenofovir-dizoproxilfumarát, používaný na liečbu infekcie HIV;
- **atazanavir, efavirenz alebo lopinavir** používané na liečbu infekcie HIV;
- **digoxín** používaný na liečbu ochorení srdca;
- **modafinil** používaný na liečbu porúch spánku;
- **atorvastatín, pravastatín alebo iné statíny** používané na liečbu vysokých hladín cholesterolu;
- **cyklosporín** používaný na potlačenie imunitného systému.

Užívanie lieku Vosevi s ktorýmkoľvek z týchto liekov môže zabrániť správne účinku vašich liekov alebo zhoršiť niektoré ich vedľajšie účinky. Možno bude potrebné, aby vám lekár podal iný liek alebo upravil dávku lieku, ktorý užívate.

- Ak užívate lieky používané na liečbu **žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom**, pretože tieto lieky môžu znižovať množstvo velpatasviru v krvi. Patria medzi ne lieky:
 - antacidá (ako je hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý). Tieto lieky sa majú užívať najmenej 4 hodiny pred alebo 4 hodiny po lieku Vosevi;
 - inhibítory protónovej pumpy (ako je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol). Ak potrebujete vysoké dávky týchto liekov, váš lekár vám môže namiesto nich poskytnúť iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate;
 - antagonisty H₂-receptorov (ako je famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín). Ak potrebujete vysoké dávky týchto liekov, lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.

Tieto lieky môžu znížiť množstvo lieku Vosevi vo vašej krvi. Ak užívate niektorý z týchto liekov, lekár vám na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny buď podá iný liek, alebo odporučí, ako a kedy užívať tento liek.

- **Požiadajte o radu lekára alebo lekárnika**, ak užívate **warfarín alebo iné podobné lieky**, ktoré sa nazývajú antagonisy vitamínu K a používajú sa na riedenie krvi. Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu krvných testov na kontrolu zrážanlivosti vašej krvi.
- Funkcia vašej pečene sa môže počas liečby hepatitídy C zmeniť, čo môže ovplyvniť pôsobenie ďalších liekov (napr. liekov používaných na potlačenie vášho imunitného systému atď.). Váš lekár možno bude musieť pozorne sledovať tieto ďalšie lieky, ktoré užívate a vykonať úpravy po začatí liečby liekom Vosevi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, dojdíte dieťa alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Liek Vosevi sa neodporúča počas tehotenstva. Účinky lieku Vosevi počas tehotenstva nie sú známe.

Dojčenie

Počas liečby liekom Vosevi nedojčíte. Niektoré z liečiv v lieku Vosevi môžu prechádzať do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Vosevi nemá vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá ani používať nástroje alebo stroje.

Liek Vosevi obsahuje laktózu

- **Povedzte svojmu lekárovi, ak neznášate laktózu alebo neznášate iné cukry.** Liek Vosevi obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať liek Vosevi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka lieku Vosevi je **jedna 400 mg/100 mg/100 mg tableta alebo dve 200 mg/50 mg/50 mg tablety užívané jedenkrát denne počas 8 alebo 12 týždňov.**

Užívajte liek Vosevi podľa pokynov svojho lekára.

Tabletu (tablety) prehltnite celú (perorálne použitie) s jedlom. Tabletu nerozhryznite, nerozdrvte ani nedeľte, pretože má veľmi horkú chuť.

Problémy s obličkami

Ak **máte problémy s obličkami** alebo ak chodíte na **dialýzu**, povedzte to svojmu lekárovi, pretože liek Vosevi nebol úplne testovaný u pacientov so závažnými problémami obličiek.

Problémy s pečeňou

Liek Vosevi sa nemá používať, ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s pečeňou.

Ak užívate antacidum (liek na zníženie žalúdočnej kyseliny), užite ho najmenej 4 hodiny pred alebo aspoň 4 hodiny po užití lieku Vosevi.

Ak po užití lieku Vosevi vraciate, môže to ovplyvniť množstvo lieku Vosevi vo vašej krvi. To môže znížiť účinok lieku Vosevi.

- Ak vraciate **do 4 hodín po** užití lieku Vosevi, užite ďalšiu dávku.
- Ak vraciate **viac ako po 4 hodinách po** užití lieku Vosevi, nemusíte užiť ďalšiu dávku až do vašej nasledujúcej naplánovanej dávky.

Ak užijete viac lieku Vosevi, ako máte

Ak náhodne užijete viac než odporúčanú dávku lieku Vosevi, môže vám hroziť zvýšené riziko vedľajších účinkov tohto lieku (*pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom alebo s najbližšou lekárskou pohotovosťou. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť liek Vosevi

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku, zistite, aký dlhý čas uplynul od času, keď ste naposledy užíli liek Vosevi.

- **Ak to zistíte do 18 hodín** od času, kedy obvykle užívate liek Vosevi, musíte užiť vynechanú dávku čo najskôr, ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- **Ak uplynulo 18 hodín alebo viac** od času, kedy obvykle užívate liek Vosevi, počkajte a užite túto dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky tesne za sebou).

Neprestávajúce užívať liek Vosevi

Neprestávajúce užívať tento liek, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár. Je veľmi dôležité dokončiť celý cyklus liečby, aby bola čo najvyššia šanca vyliečiť infekciu vírusom hepatitídy C.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné.

Ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte užívať liek Vosevi a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (angioedém) (*menej častý vedľajší účinok – môže postihovať až 1 osobu zo 100*)
- rozsiahla závažná vyrážka s odlupovaním kože, ktorú môže sprevádzať horúčka, príznaky podobné chrípke, pľuzgier v ústach, na očiach a/alebo na pohlavných orgánoch (Stevensov-Johnsonov syndróm) (*frekvencia vedľajšieho účinku nie je známa*)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť

Veľmi časté vedľajšie účinky

(*môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí*)

- bolesť hlavy
- hnačka
- pocit nevoľnosti (nauzea)

Časté vedľajšie účinky

(*môžu postihovať až 1 z 10 ľudí*)

- bolesť žalúdka
- znížená chuť do jedla
- vracanie
- bolesť svalov (myalgia)
- odchýlky od normy v laboratórnom teste funkcie pečene (celkový bilirubín)
- vyrážka

Menej časté vedľajšie účinky

(*môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí*)

- svalové sťahy (kŕče)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Vosevi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Vosevi obsahuje

- **Liečivá sú** sofosbuvir, velpatasvir a voxilaprevir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru, 100 mg velpatasviru a 100 mg voxilapreviru alebo 200 mg sofosbuviru, 50 mg velpatasviru a 50 mg voxilapreviru.

- **Ďalšie zložky sú**

Jadro tablety:

koloidný bezvodý oxid kremičitý, kopovidón, sodná soľ kroskarmelózy (E468), monohydrát laktózy, stearan horečnatý, mikrokryštalická celulóza (E460)

Filmový obal tablety:

čierny oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), makrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171)

Ako vyzerá liek Vosevi a obsah balenia

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmom obalené tablety sú béžové tablety v tvare kapsuly, ktoré majú na jednej strane vyrazené označenie „GSI“ a na druhej strane „3“. Tableta je 20 mm dlhá a 10 mm široká.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety sú béžové oválne tablety, ktoré majú na jednej strane vyrazené označenie „GSI“ a na druhej strane „SVV“. Tableta je 15 mm dlhá a 8 mm široká.

Tablety sú balené v plastových fľašiach s detským bezpečnostným uzáverom. Každá fľaša obsahuje silikagelové vysušadlo (sušiaca látka), ktoré sa musí uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet.

Silikagelové vysušadlo sa nachádza v samostatnom vrecku alebo nádobe a nesmie sa prehltnúť.

K dispozícii je táto veľkosť balenia pre 400 mg/100 mg/100 mg aj 200 mg/50 mg/50 mg filmom obalené tablety:

- vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu s 28 filmom obalenými tabletami

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pre záverečnú správu o neintervenčnej uloženej štúdiu PASS týkajúcej sa vyššie uvedeného lieku (uvedených liekov) dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Pozorovacia štúdia a systematický prehľad/meta-analýza nepreukázali zvýšené riziko recidívy hepatocelulárneho karcinómu u pacientov liečených priamo pôsobiacimi antivirotikami. Záväzok, pokiaľ ide o štúdiu DAA-PASS, sa považuje za splnený a príslušné lieky je potrebné odstrániť zo zoznamu liekov podliehajúcich ďalšiemu monitorovaniu.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa záverečnej správy o štúdiu PASS preto výbor PRAC usúdil, že sú potrebné zmeny v informáciách o lieku.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov z výsledkov štúdie týkajúcej sa vyššie uvedeného lieku (uvedených liekov) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika tohto lieku (týchto liekov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

Výbor CHMP je toho názoru, že podmienky rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii) pre vyššie uvedený liek (uvedené lieky) je potrebné zmeniť.