

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja, 100 mg velpatasvirja in 100 mg voksilaprevirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 111 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sofosbuvirja, 50 mg velpatasvirja in 50 mg voksilaprevirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 55 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Bež filmsko obložene tablete v obliki kapsule z merami 10 mm × 20 mm, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni in „3^k“ na drugi strani.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmsko obložene tablete

Bež filmsko obložene tablete ovalne oblike z merami 8 mm × 15 mm, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni in „SVV“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vosevi je indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri bolnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 30 kg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Vosevi mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi bolnikov z okužbo s HCV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Vosevi pri bolnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 30 kg je ena 400 mg/100 mg/100 mg tableta ali dve 200 mg/50 mg/50 mg tableti peroralno enkrat na dan s hrano (glejte poglavje 5.2).

Priporočena trajanja zdravljenj, ki veljajo za vse genotipe HCV, so prikazana v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeno trajanje zdravljenja za zdravilo Vosevi za vse genotipe HCV pri bolnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 30 kg

Populacija bolnikov	Trajanje zdravljenja
Bolniki brez ciroze, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA	8 tednov
Bolniki s kompenzirano cirozo, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA	12 tednov za bolnike, okužene z genotipom 3, je možno razmisliti o 8 tednih (glejte poglavje 5.1)
Bolniki brez ciroze ali s kompenzirano cirozo, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA*	12 tednov

DAA: zdravilo z neposrednim delovanjem na viruse (DAA – *direct-acting antiviral agent*)

* V kliničnih preskušanjih so bolnike, ki so bili predhodno zdravljeni z DAA, izpostavili režimom s kombinacijami, ki so vsebovale nekaj od naslednjega: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir (dajali so jih s sofosbuvirjem in velpatasvirjem manj kot 12 tednov).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Vosevi in je preteklo manj kot 18 ur od običajnega časa za jemanje zdravila, bolniku naročite, naj tableto(i) vzame takoj, ko je mogoče, nato pa naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je preteklo več kot 18 ur, bolniku naročite, naj počaka in vzame naslednji odmerek zdravila Vosevi ob običajnem času. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dvojnega odmerka zdravila Vosevi.

Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo dodatni odmerek zdravila Vosevi, če v 4 urah po odmerjanju bruhamo. Če se bruhanje pojavi več kot 4 ure po odmerjanju, dodaten odmerek zdravila Vosevi ni potreben (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka zdravila Vosevi ni potrebno.

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR – *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD – *end stage renal disease*), zaradi katere je potrebna hemodializa. Zdravila Vosevi niso preučevali pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa. Zdravilo Vosevi se sme pri teh bolnikih uporabljati brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (stopnja A po Child-Pugh-Turcotteu [CPT]) odmerka zdravila Vosevi ni treba prilagajati. Zdravilo Vosevi ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (stopnje B ali C po CPT) (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vosevi pri otrocih, starih manj kot 12 let, ki tehtajo manj kot 30 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celo(i) tableto(i) s hrano (glejte poglavje 5.2). Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žveči in ne drobi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z zdravili, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) in/ali citokromov P450 (CYP) (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin in šentjanževka) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z rosuvastatinom ali dabigatran eteksilatom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so kombinirani peroralni kontraceptivi ali kontracepcijski vaginalni obročki (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi režimov, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amiodaronom so opazili življenje ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

Amiodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vosevi, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se priporoča skrbno spremljanje delovanja srca hospitaliziranega bolnika v prvih 48 urah po sočasnem dajanju, nato pa je treba vsaj prva 2 tedna zdravljenja pri bolniku zunaj bolnišnice vsak dan spremljati srčni utrip oziroma naj to počne sam.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba spremljati delovanje srca, kot je opisano zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Vosevi.

Vse bolnike, ki sočasno prejemajo amiodaron ali so ga pred kratkim prejeli, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Sočasna okužba z virusoma HCV in HBV

Podatkov o uporabi zdravila Vosevi pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV in virusom hepatitisa B (HBV) ni. Med zdravljenjem z zdravili z DAA in po njem so poročali o primerih reaktivacije virusa HBV, tudi takih s smrtnim izidom. Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti presejalno testiranje za virus HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV in HBV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in nadzirati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

Ledvična okvara

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa. Zdravilo Vosevi se sme pri teh bolnikih uporabljati brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (stopnja A po CPT) odmerka zdravila Vosevi ni treba prilagajati. Zdravilo Vosevi ni priporočljivo pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (stopnje B ali C po CPT) (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s presajenimi jetri

Varnost in učinkovitost zdravila Vosevi pri zdravljenju bolnikov z okužbo s HCV po presaditvi jeter nista bili ocenjeni. Zdravljenje z zdravilom Vosevi v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2.) mora temeljiti na oceni možnih koristi in tveganj pri posameznem bolniku.

Uporaba z zmernimi induktorji P-gp ali citokromov CYP

Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp in/ali citokromov CYP (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ali rifapentin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in/ali voksilaprevirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Vosevi. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Vosevi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z močnimi zaviralci OATP1B

Zdravila, ki so močni zaviralci OATP1B (npr. ciklosporin) lahko znatno povečajo koncentracije voksilaprevirja v plazmi, varnost tega pa ni bila ugotovljena. Sočasna uporaba močnih zaviralcev OATP1B z zdravilom Vosevi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z nekaterimi protiretrovirusnimi režimi proti HIV

Pokazalo se je, da zdravilo Vosevi poveča izpostavljenost tenofovirju, če se uporablja skupaj z režimom proti HIV, ki vsebuje dizoproksiltenofovirjev fumarat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovirjevega fumarata z zdravilom Vosevi in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila dokazana. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezana s sočasno uporabo zdravila Vosevi in tablete s fiksno kombinacijo, ki vsebuje elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat, ali dizoproksiltenofovirjevega fumarata, dajanega v povezavi z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. darunavirjem), zlasti pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ledvično disfunkcijo povečano. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Vosevi sočasno z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovirjevim fumaratom ali z dizoproksiltenofovirjevim fumaratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati glede pojava s tenofovirjem povezanih neželenih reakcij. Za priporočila o spremljanju ledvic glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za dizoproksiltenofovirjev fumarat, emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat ali elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Vosevi vsebuje sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir, zato se pri uporabi zdravila Vosevi lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin.

Farmakokinetične interakcije

Možnost vpliva zdravila Vosevi na druga zdravila

Velpatasvir in voksilaprevir sta zaviralca prenašalcev P-gp, proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*), transportnega polipeptida organskih anionov (OATP, *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1 in OATP1B3. Sočasna uporaba zdravila Vosevi z zdravili, ki so substrati teh prenašalcev, lahko poveča izpostavljenost takšnim zdravilom. Zdravila, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in za katere so zvišane ravni v plazmi povezane z resnimi neželenimi učinki, so kontraindicirana (glejte preglednico 2). Dabigatran eteksilat (substrat P-gp) in rosuvastatin (substrat OATP1B in BCRP) sta kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

Možnost vpliva drugih zdravil na zdravilo Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir so substrati prenašalcev P-gp in BCRP. Velpatasvir in voksilaprevir sta substrata prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3. *In vitro* so zabeležili počasno presnovo velpatasvirja, primarno s citokromi CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4, ter voksilaprevirja, primarno s citokromom CYP3A4.

Zdravila, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Vosevi v plazmi

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp in/ali citokromov CYP2B6, CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in/ali voksilaprevirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Vosevi. Uporaba takšnih zdravil skupaj z zdravilom Vosevi je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp in/ali citokromov CYP (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ali rifapentin), lahko zmanjšajo koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in/ali voksilaprevirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Vosevi. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Vosevi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 2).

Zdravila, ki lahko povečajo izpostavljenost zdravilu Vosevi v plazmi

Sočasna uporaba z zdravili, ki zavirajo P-gp ali BCRP, lahko poveča koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja ali voksilaprevirja v plazmi. Zdravila, ki zavirajo OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 ali CYP3A4, lahko povečajo koncentracije velpatasvirja ali voksilaprevirja v plazmi. Uporaba močnih zaviralcev OATP1B (npr. ciklosporina) z zdravilom Vosevi ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in preglednico 2). Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z zdravilom Vosevi, pri katerih bi

posredovali zaviralci P-gp, BCRP in CYP, se ne pričakuje; zdravilo Vosevi se lahko uporablja sočasno z zaviralci P-gp, BCRP in CYP.

Farmakodinamične interakcije

Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom Vosevi lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR- *International Normalised Ratio*).

Vpliv zdravil z direktnim delovanjem na viruse (DAA – *direct-acting antivirals*) na zdravila, ki se presnavljajo prek jeter

Na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo prek jeter (npr. imunosupresivna zdravila, kot so zaviralci kalcinevrina), lahko vplivajo spremembe delovanja jeter med zdravljenjem z DAA, ki so povezane z odstranitvijo virusa HCV.

Bolniki, ki prejemajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, lahko poveča tveganje za zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), zato je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

Interakcije med zdravilom Vosevi in drugimi zdravili

V preglednici 2 je seznam ugotovljenih ali možnih klinično pomembnih interakcij med zdravili (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja [IZ] povprečnega razmerja (geometrično povprečje po metodi najmanjših kvadratov [GLSM, *geometric least-squares mean*]) znotraj „↔“, razširjen nad „↑“ ali razširjen pod „↓“ vnaprej določene meje interakcij). Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah, izvedenih z bodisi sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, njegovimi učinkovinami (sofosbuvirjem, velpatasvirjem in/ali voksilaprevirjem) ali so predvidene interakcije med zdravili, ki se lahko pojavijo z zdravilom Vosevi. Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Vosevi in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE ŽELODČNE KISLINE					
<i>Antacidi</i>					
npr. aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat (povečanje vrednosti pH v želodcu zmanjša topnost velpatasvirja)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Priporoča se, da med uporabo antacida in zdravila Vosevi minejo 4 ure.

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Antagonisti receptorjev H₂</i>					
Famotidin (40 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkratni odmerek) ^c Famotidin uporabljen sočasno z zdravilom Vosevi Cimetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (povečanje vrednosti pH v želodcu zmanjša topnost velpatasvirja)	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Antagoniste receptorjev H ₂ se lahko uporablja sočasno z zdravilom Vosevi ali s časovnim zamikom, v odmerku, ki ne presega odmerkov, primerljivih s famotidinom 40 mg dvakrat na dan.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkratni odmerek) ^c Famotidin uporabljen 12 ur pred zdravilom Vosevi (povečanje vrednosti pH v želodcu zmanjša topnost velpatasvirja)	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>					
Omeprazol (20 mg enkrat na dan) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkratni odmerek) ^c Omeprazol uporabljen 2 uri pred zdravilom Vosevi Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (povečanje vrednosti pH v želodcu zmanjša topnost velpatasvirja)	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Zaviralce protonske črpalke se lahko daje z zdravilom Vosevi v odmerku, ki ne presega odmerkov, primerljivih z odmerkom omeprazola 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voksilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg enkrat na dan) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkratni odmerek) ^c Omeprazol uporabljen 4 ure po zdravilu Vosevi	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voksilaprevir	↔	↔		

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije (povečanje vrednosti pH v želodcu zmanjša topnost velpatasvirja)	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARITMIKI					
Amiodaron	Učinek na koncentracije amiodarona, voksilaprevirja, velpatasvirja in sofosbuvirja ni znan.				Sočasno dajanje amiodarona z režimom, ki vsebuje sofosbuvir, lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Vosevi, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
Digoksin	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voksilaprevir				Sočasno dajanje zdravila Vosevi z digoksinom lahko poveča koncentracijo digoksina. Potrebna je previdnost, priporoča se tudi spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
Digoksin (0,25 mg enkratni odmerek) ^c + velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) (zaviranje P-gp)	Učinka na izpostavljenost velpatasvirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Opažene:</i> Digoksin	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatran eteksilat (75 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkratni odmerek) + voksilaprevir (100 mg enkratni odmerek) ^f (zaviranje P-gp)	Učinka na koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji z dabigatran eteksilatom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
	<i>Opažene:</i> Dabigatran	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoksaban (zaviranje OATP1B1)	Interakcij niso proučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Edoksaban (aktivni presnovek) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Sočasna uporaba zdravila Vosevi z edoksabanom ni priporočljiva. Če se oceni, da je potrebna uporaba neposrednega zaviralca Xa, se lahko razmisli o uporabi apiksabana ali rivaroksabana.

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
Antagonisti vitamina K (med zdravljenjem z zdravilom Vosevi prihaja do sprememb delovanja jeter)	Interakcij niso proučevali.				Ko se zdravilo Vosevi daje sočasno z antagonisti vitamina K, se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR.
ANTIKONVULZIVI					
Fenitoin Fenobarbital (indukcija P-gp in CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji s fenobarbitalom in fenitoinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Karbamazepin (indukcija P-gp in CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir <i>Opažene:</i> Sofosbuvir				Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji s karbamazepinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
ANTIMIKOTIKI					
Ketokonazol (zaviranje P-gp in CYP3A)	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voksilaprevir				Odmerka zdravila Vosevi ali ketokonazola ni treba prilagajati.
Ketokonazol (200 mg dvakrat na dan) + velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) ^f Itrakonazol ^d Posakonazol ^d Isavukonazol ^d (zaviranje P-gp in CYP3A)	Učinka na izpostavljenost ketokonazolu niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ketokonazol <i>Opažene:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonazol (zaviranje CYP3A)	Preučevane so bile samo interakcije z voksilaprevirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Odmerka zdravila Vosevi ali vorikonazola ni treba prilagajati.
Vorikonazol (200 mg dvakrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkratni odmerek) ^f	<i>Opažene:</i> Voksilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterijAMI					
Rifampicin (enkratni odmerek) (zaviranje OATP1B)	Preučevane so bile samo interakcije z velpatasvirjem in voksilaprevirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji z rifampicinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Rifampicin (600 mg enkratni odmerek) + velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) ^f	<i>Opažene:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg enkratni odmerek) + voksilaprevir (100 mg enkratni odmerek) ^f	Voksilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (večkratni odmerek) (zaviranje P-gp in CYP)	Učinka na izpostavljenost rifampicinu niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg enkrat na dan) + sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^f	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg enkrat na dan) + velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkratni odmerek) ^f	Voksilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutin (indukcija P-gp in citokromov CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir <i>Opažene:</i> Sofosbuvir				Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji z rifabutinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin (indukcija P-gp in CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Uporaba zdravila Vosevi z rifapentinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE					
Dizoprosiltenofovirijev fumarat (zaviranje P-gp)	Pokazalo se je, da zdravilo Vosevi poveča izpostavljenost tenofovirju (zaviranje P-gp). Zvečanje izpostavljenosti tenofovirju (AUC in C _{max}) je bilo med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Vosevi in darunavirjem + ritonavirjem + dizoprosiltenofovirijevim fumaratom/emtricitabinom približno 40 %. Bolnike, ki prejemajo dizoprosiltenofovirijev fumarat sočasno z zdravilom Vosevi, je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov, povezanih z dizoprosiltenofovirijevim fumaratom. Za priporočila o spremljanju ledvic glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirijev fumarat (glejte poglavje 4.4).				

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
Efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat (600/200/300 mg enkrat na dan) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{f, h} (indukcija CYP)	Preučevane so bile samo interakcije s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↓ Voksilaprevir				Sočasna uporaba zdravila Vosevi z efavirenzom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
	<i>Opažene:</i> Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid (200/25/25 mg enkrat na dan) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkrat na dan) ^f	<i>Opažene:</i> Rilpivirin	↔	↔	↔	Odmerka zdravila Vosevi ali emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralfenamida ni treba prilagajati.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↔	↔	↔	
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV					
Atazanavir, okrepljen z ritonavirjem (300 + 100 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkratni odmerek) ^f (zaviranje OATP1B, P-gp in CYP3A)	Učinka na izpostavljenost atazanavirju in ritonavirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Pri uporabi zdravila Vosevi z atazanavirjem se pričakuje, da se bo povečala koncentracija voksilaprevirja. Sočasna uporaba zdravila Vosevi z režimi, ki vključujejo atazanavir, ni priporočljiva.
	<i>Opažene:</i> Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voksilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir , okrepljen z ritonavirjem (800 + 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/dizoprosiltenofovirijev fumarat (200/300 mg enkrat na dan) ^j + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkrat na dan) ^f (zaviranje prenašalcev OATP1B, P-gp in CYP3A)	<i>Opažene:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Odmerka zdravila Vosevi, darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ali emtricitabina/dizoprosil-tenofovirijevega fumarata ni treba prilagajati.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir (zaviranje OATP1B)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voksilaprevir				Sočasna uporaba zdravila Vosevi z režimi, ki vključujejo lopinavir, ni priporočljiva.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE					
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan) ^k + emtricitabin/dizoprosiltenofovirijev fumarat (200/300 mg enkrat na dan) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^{f, h}	Preučevane so bile samo interakcije s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ voksilaprevir				Odmerka zdravila Vosevi, raltegravirja ali emtricitabina/dizoprosil-tenofovirijevega fumarata ni treba prilagajati.
	<i>Opažene:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidijev fumarat (150/150/200/10 mg enkrat na dan) ^l + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkrat na dan) ^f (zaviranje OATP1B, P-gp/BCRP in CYP3A)	<i>Opažene:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Odmerka zdravila Vosevi ali elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamidijevega fumarata ni treba prilagajati.
	Kobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,04; 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voksilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegravir (50 mg enkrat na dan) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^h	Preučevane so bile samo interakcije s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Voksilaprevir				Odmerka zdravila Vosevi ali dolutegravirja ni treba prilagajati.
	<i>Opažene:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA					
Šentjanževka (indukcija P-gp in CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA					
Atorvastatin	Preučevane so bile samo interakcije s sofosbuvirjem/velpatasvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Voksilaprevir				Atorvastatin se lahko daje z zdravilom Vosevi v odmerku, ki ne presega odmerka atorvastatina 20 mg.
Atorvastatin (40 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg enkrat na dan) ^f	<i>Opažene:</i> atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatin	Učinka na sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Uporaba zdravila Vosevi z rosuvastatinom v kombinaciji je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkrat na dan) ^f (zaviranje OATP1B in BCRP)	<i>Opažene:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatin	Učinka na sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Pravastatin se lahko daje z zdravilom Vosevi v odmerku, ki ne presega odmerka pravastatina 40 mg.
Pravastatin (40 mg enkratni odmerek) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkrat na dan) ^f (zaviranje OATP1B)	<i>Opažene:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Drugi statini (zaviranje OATP1B)	Učinka na fluvastatin, lovastatin, pitavastatin in simvastatin niso preučevali.				Interakcij z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA ni mogoče izključiti. Sočasna uporabi z zdravilom Vosevi ni priporočljiva.
NARKOTIČNI ANALGETIKI					
Metadon	Preučevane so bile samo interakcije s sofosbuvirjem. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Odmerka zdravila Vosevi ali metadona ni treba prilagajati.
Metadon (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan]) + sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^f	<i>Opažene:</i> R-metadon	↔	↔	↔	
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSUPRESIVI					
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek) ^f + sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^e (zaviranje OATP1B ali P-gp ali BCRP)	<i>Opažene:</i> Ciklosporin	↔	↔		Sočasna uporaba zdravila Vosevi s ciklosporinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek) ^e + velpatasvir (100 mg enkratni odmerek) ^f	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek) ^e + voksilaprevir (100 mg enkratni odmerek) ^f	Ciklosporin	↔	↔		
	Voksilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takrolimus	Učinka na izpostavljenost voksilaprevirju niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Odmerka zdravila Vosevi ali takrolimusa ob uvedbi sočasnega dajanja ni treba prilagajati. Pozneje bo morda potrebno skrbno spremljanje in morebitno prilagajanje odmerka takrolimusa.
Takrolimus (5 mg enkratni odmerek) ^e + sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^f	<i>Opažene:</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)		
PERORALNI KONTRACIPTIVI					
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkrat na dan) + voksilaprevir (100 mg enkrat na dan) ^f	<i>Opažene:</i> Norelgestro-min	↔	↔	↔	Uporaba zdravila Vosevi v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo etinilestradiol, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Razmisliti je treba o drugih kontracepcijskih metodah (npr. kontracepcija, ki vsebuje samo progestin, ali nehormonske metode).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	

Zdravila po terapevtskih področjih/možni mehanizem interakcije	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) ^{a, b}				Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vosevi
	Aktiven	C _{max}	AUC	C _{min}	
STIMULANTI					
Modafinil (indukcija P-gp in CYP)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Sočasna uporaba zdravila Vosevi z modafinilom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

- Povprečno razmerje (90-odstotni IZ) farmakokinetike s sočasno uporabljenimi študijskimi zdravili posamezno ali v kombinaciji. Ni učinka = 1,00.
- Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih.
- Območje 70 %, znotraj katerega ni farmakokinetičnih interakcij.
- To so zdravila v skupini, kjer je bilo mogoče predvideti podobne interakcije.
- Meja bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.
- Območje 70–143 %, znotraj katerega ni farmakokinetičnih interakcij.
- Uporabljeno kot fiksna kombinacija efavirenza, emtricitabina in dizoproksiltenofovirijevega fumarata.
- Uporabljeno kot fiksna kombinacija sofosbuvirja in velpatasvirja.
- Uporabljeno kot fiksna kombinacija emtricitabina, rilpivirina in tenofoviralfenamida.
- Uporabljeno kot fiksna kombinacija emtricitabina in dizoproksiltenofovirijevega fumarata.
- Območje 50–200 %, znotraj katerega ni farmakokinetičnih interakcij.
- Uporabljeno kot fiksna kombinacija elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina in tenofoviralfenamida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sofosbuvirja, velpatasvirja, voksilaprevirja ali zdravila Vosevi pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Sofosbuvir

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Ni bilo mogoče povsem oceniti meja izpostavljenosti pri podganah, doseženih pri sofosbuvirju, glede na izpostavljenost pri ljudeh, ki prejemajo priporočeni klinični odmerek (glejte poglavje 5.3).

Velpatasvir

Študije na živalih so pokazale možno povezavo z reproduktivno toksičnostjo (glejte poglavje 5.3).

Voksilaprevir

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep uporaba zdravila Vosevi ni priporočljiva med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se sofosbuvir in njegovi presnovki, velpatasvir ali voksilaprevir izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje velpatasvirja in presnovkov sofosbuvirja v mleko. Pri dajanju doječim podganam so voksilaprevir zaznali v plazmi dojenih mladičev.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zato se zdravila Vosevi med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Vosevi na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov sofosbuvirja, velpatasvirja ali voksilaprevirja na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vosevi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze je bil pri bolnikih, ki so sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir prejeli 8 tednov, delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov trajno prekinili zdravljenje, 0,1 %. Med bolniki, ki so prejeli sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 12 tednov, ni bilo nobenih bolnikov, ki bi zaradi neželenih učinkov trajno prekinili zdravljenje v osrednjih kliničnih študijah 2. in 3. faze.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Ocena neželenih učinkov zdravila Vosevi temelji na podatkih o varnosti iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja. Vsi neželeni učinki so predstavljeni v preglednici 3. V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 3: Neželeni učinki, ki so jih zabeležili pri zdravilu Vosevi

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti	diareja, navzea
Pogosti	bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti	izpuščaj
Občasni	angioedem ^a
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Pogosti	mialgija
Občasni	mišični spazmi
<i>Laboratorijske preiskave:</i>	
Pogosti	povišan celokupni bilirubin

a. Neželeni učinki, ugotovljeni v spremljanju v obdobju trženja zdravil, ki vsebujejo sofosbuvir/velpatasvir

Pediatrična populacija

Ocena varnosti zdravila Vosevi pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več, temelji na podatkih pri 21 bolnikih, ki se pred tem še niso zdravili z DAA, z okužbo HCV genotipa 1, 2, 3 ali 4 (brez ciroze), ki so bili z zdravilom Vosevi zdravljeni 8 tednov v odprtem kliničnem preskušanju 2. faze (študija 1175). Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z zdravilom Vosevi pri odraslih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi režimov, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amiodaronom in/ali drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni kože

Neznana pogostnost: Stevens-Johnsonov sindrom

Laboratorijske nepravilnosti

Celokupni bilirubin

V preskušanjih faze 3 so opazili povečanja celokupnega bilirubina za 1,5 x zgornje meje normalne vrednosti ali manj pri 4 % bolnikov brez ciroze in 10 % pri bolnikih s kompenzirano cirozo, ker voksilaprevir zavira OATP1B1 in OATP1B3. Ravni celokupnega bilirubina so se po končanem zdravljenju z zdravilom Vosevi zmanjšale.

Bolniki z ledvično okvaro

Varnost kombinacije s fiksnim odmerkom sofosbuvirja in bodisi ledipasvirja ali velpatasvirja so preučili pri 154 bolnikih z ESRD, ki so potrebovali dializo (študija 4062 in študija 4063). V teh pogojih se je izpostavljenost presnovku sofosbuvirja GS-331007 povečala za 20-krat, kar je preseglo ravni, pri katerih so v predkliničnih preskušanjih opazili neželene učinke. V tem omejenem naboru podatkov klinične varnosti stopnja neželenih učinkov in smrti ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih z ESRD.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji dokumentirani odmerki so bili enkratni odmerek 1.200 mg sofosbuvirja, enkratni odmerek 500 mg velpatasvirja in enkratni odmerek 900 mg voksilaprevirja. V študijah z zdravimi odraslimi prostovoljci s sofosbuvirjem in velpatasvirjem ob teh ravneh odmerkov niso opazili neugodnih učinkov, neželeni učinki pa so bili po pogostosti in resnosti podobni tistim, o katerih so poročali v skupinah, ki so prejemale placebo. Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli 900 mg voksilaprevirja, so bili diareja (34 %), navzea (17 %) in glavobol (9 %).

Specifični antidot za prevelik odmerek zdravila Vosevi ni na voljo. Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba spremljati znake toksičnosti. Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Vosevi je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika. Hemodializa lahko učinkovito odstrani prevladujoči cirkulirajoči presnovek sofosbuvirja, GS-331007, z ekstrakcijskim razmerjem 53 %. Ni verjetno, da bi hemodializa pomembno odstranila velpatasvir ali voksilaprevir, saj se velpatasvir in voksilaprevir v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij; zdravila z neposrednim delovanjem na viruse, oznaka ATC: **J05AP56**

Mehanizem delovanja

Sofosbuvir je pangenotipski zaviralec RNK-polimeraze HCV NS5B, odvisne od RNK, ki je potrebna za replikacijo virusa. Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se znotraj celice presnavlja in tvori farmakološko aktivni uridinski analog trifosfat (GS-461203), ki ga polimeraza NS5B lahko vgradi v HCV RNK, in deluje kot terminator verige. Na biokemičnem testu je GS-461203 zaviral aktivnost polimeraze rekombinantne NS5B virusa HCV genotipov 1b, 2a, 3a in 4a. GS-461203 ni niti zaviralec polimeraz DNK in RNK pri človeku niti ne zavira mitohondrijske polimeraze RNK.

Velpatasvir je pangenotipski zaviralec HCV, ki deluje na beljakovino HCV NS5A, ki je potrebna za replikacijo virusa.

Voksilaprevir je pangenotipski zaviralec proteaze HCV NS3/4A. Voksilaprevir deluje kot nekovalentni, reverzibilni zaviralec proteaze NS3/4A.

Protivirusna aktivnost

Vrednosti 50-odstotne učinkovite koncentracije (EC_{50}) za sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir proti replikonom polne dolžine ali himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedja proteaz NS5B, NS5A in NS3 iz laboratorijskih sevov, so prikazane v preglednici 4. Vrednosti EC_{50} za sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir proti kliničnim izolatom so prikazane v preglednici 5.

Preglednica 4: Aktivnost sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja proti laboratorijskim replikonom polne dolžine ali himeričnim laboratorijskim replikonoma

Genotip replikona	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a	Voksilaprevir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^c
1b	110	0,016	3,3 ^c
2a	50	0,005–0,016 ^c	3,7–4,5 ^c
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 ^c
4d	33	0,004	3,2 ^c
5a	15 ^b	0,021–0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14–25 ^b	0,006–0,009	3,0–4,0 ^c
6c	NA	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	NA	NA	2,9 ^f

NA = podatkov ni na voljo

- Povprečna vrednost v več poskusih istega laboratorijskega replikona.
- Za preskušanje so bili uporabljeni stabilni himerični replikoni 1b, ki vsebujejo gene NS5B genotipa 2b, 5a ali 6a.
- Podatki iz različnih sevov replikonov NS5A polne dolžine ali himeričnih replikonov NS5A, ki vsebujejo gene NS5A polne dolžine, ki vsebujejo polimorfizme L31 ali M31.
- Podatki iz himeričnega replikona NS5A, ki prenaša aminokislino NS5A 9–184.
- Stabilne celične linije, ki izražajo replikone, ki kodirajo Renilla luciferazo.
- Podatki, pridobljeni iz replikonov, ki se prehodno transfekcirajo.

Preglednica 5: Aktivnost sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja proti prehodnim replikonom, ki vsebujejo NS5A, NS5B ali proteazo NS3 iz kliničnih izolatov

Genotip replikona	Replikoni, ki vsebujejo NS5B iz kliničnih izolatov		Replikoni, ki vsebujejo NS5A iz kliničnih izolatov		Replikoni, ki vsebujejo NS3 iz kliničnih izolatov	
	Število kliničnih izolatov	Povprečna vrednost EC ₅₀ za sofosbuvir, nM (razpon)	Število kliničnih izolatov	Povprečna vrednost EC ₅₀ za velpatasvir, nM (razpon)	Število kliničnih izolatov	Povprečna vrednost EC ₅₀ za voksilaprevir, nM (razpon)
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 = podatkov ni na voljo

Prisotnost 40-odstotnega humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV, je pa aktivnost velpatasvirja in voksilaprevirja proti HCV zmanjšala za 13-krat oz. 6,8-krat proti replikonom HCV genotipa 1a.

Odpornost

V celični kulturi

Za sofosbuvir je bila substitucija S282T v NS5B selekcionirana v replikonih genotipov 1–6 in je bila povezana z 2- do 18-kratno zmanjšano dovzetnostjo za sofosbuvir.

Za velpatasvir v replikonih genotipa 1–6 so bile z odpornostjo povezane substitucije, selekcionirane v 2 ali več genotipih, L31I/V in Y93H. Usmerjena mutagenaza z odpornostjo povezanih različic NS5A (RAV, *resistance-associated variant*) je pokazala, da so substitucije, ki doprinesejo k > 100-kratnemu zmanjšanju dovzetnosti za velpatasvir, M28G, A92K in Y93H/N/R/W v genotipu 1a, A92K v genotipu 1b, C92T in Y93H/N v genotipu 2b, Y93H v genotipu 3 ter L31V in P32A/L/Q/R v genotipu 6. Nobene posamezne RAV, testirane v genotipih 2a, 4a ali 5a, niso doprinesle k > 100-kratnemu zmanjšanju dovzetnosti za velpatasvir.

Za voksilaprevir v replikonih genotipa 1–6 so bile z odpornostjo povezane substitucije, selekcionirane v 2 ali več genotipih, Q41H, A156V/T/L in D168E/H/Y. Usmerjena mutagenaza znanih z odpornostjo povezanih različic (RAV) NS3 je pokazala, da so substitucije, ki doprinesejo k > 100-kratnemu zmanjšanju dovzetnosti za voksilaprevir, A156V, A156T ali A156L v genotipu 1a, 1b, 2a, 3a in 4. Nobene posamezne RAV, testirane v genotipih 2b, 5a ali 6a, niso doprinesle k > 100-kratnemu zmanjšanju dovzetnosti za voksilaprevir.

Tako za velpatasvir kot za voksilaprevir so kombinacije RAV pogosto pokazale večja zmanjšanja dovzetnosti kot posamezne RAV.

Navzkrižna odpornost v celični kulturi

Voksilaprevir deluje *in vitro* proti večini RAV NS3, ki doprinesejo k odpornosti na zaviralce proteaze NS3/4A prve generacije. Poleg tega velpatasvir deluje *in vitro* proti večini RAV NS5A, ki doprinesejo k odpornosti na ledipasvir in daklatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir so bili v celoti aktivni proti substitucijam, povezanim z odpornostjo na DAA drugih razredov z različnimi mehanizmi delovanja, npr. voksilaprevir je bil v celoti aktiven proti RAV NI NS5A in NS5B.

V kliničnih študijah

Študije pri odraslih bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA

Od 263 bolnikov, ki so bili predhodno že zdravljeni z zaviralci NS5A in ki so prejeli 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem v študiji POLARIS-1 (glejte preglednico 10), 7 od 263 (3 %) bolnikov (2 z genotipom 1, 4 z genotipom 3 in 1 z genotipom 4) ni doseglo trajnega virološkega odziva (SVR12) in so bili primerni za analizo odpornosti; pri 6 bolnikih je prišlo do relapsa, pri 1 bolniku pa je prišlo do virološkega preboja, kjer farmakokinetični podatki kažejo, da se bolnik ni držal zdravljenja. Bolnik z genotipom 1a in virološkim prebojem je razvil RAV NS5A L31M in Y93H. En bolnik z genotipom 4d, pri katerem je prišlo do relapsa, je razvil RAV NS5A Y93H. Pri ostalih 5 bolnikih, pri katerih je prišlo do relapsa, ni prišlo do nobene različice NS3, NS5A ali NS5B, povezane z odpornostjo na nukleozidne zaviralce (RAV NI NS3, NS5A, NS5B; NI – *nucleoside inhibitor*).

Od 182 bolnikov, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA in ki so prejeli 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem v študiji POLARIS-4 (glejte preglednico 11), je prišlo pri 1 od 182 (1 %) bolnikov do relapsa in bolnik je bil primeren za analizo odpornosti. Pri tem bolniku, okuženim z virusom HCV genotipa 1a, ni prišlo do nobenih RAV NI NS3, NS5A ali NS5B.

Študije pri odraslih bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA

V študiji POLARIS-2 je bilo v skupini, ki je prejela 8-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem (glejte preglednico 12), skupno 21 od 501 (4 %) bolnika (16 z genotipom 1, 2 z genotipom 2, 2 z genotipom 4 in 1 z genotipom 5) primernih za analizo odpornosti zaradi relapsa. Od teh 21 bolnikov je imel 1 bolnik virus, pri katerem je prišlo do RAV NS5A Q30R in L31M ob neuspehu. Pri nobenih od teh 21 bolnikov ni prišlo do nobenih RAV NS3 in NI NS5B ob neuspehu. V skupini, ki je prejela 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem, so bili skupaj 3 od 440 (1 %) bolnikov (2 z genotipom 1, 1 z genotipom 4) primerni za analizo odpornosti zaradi relapsa. Med temi 3 bolniki je imel 1 bolnik (33 %) virus, pri katerem je prišlo do RAV NS5A Y93N ob neuspehu. Pri nobenem od teh 3 bolnikov ni prišlo do nobenih RAV NI NS3 in NS5B.

V študiji POLARIS-3 sta bila v skupini, ki je prejela 8-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem (glejte preglednico 14), 2 od 110 (2 %) bolnikov (genotip 3) primerna za analizo odpornosti zaradi relapsa. Pri nobenem od teh 3 bolnikov ni prišlo do nobenih RAV NI NS3, NS5A ali NS5B. V skupini, ki je prejela 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem, sta bila skupaj 2 od 109 (2 %) bolnika primerna za analizo odpornosti zaradi virološkega neuspeha. Oba bolnika sta imela virus, pri katerem je prišlo do NS5A RAV Y93H ob neuspehu. Pri nobenem od teh bolnikov ni prišlo do nobenih RAV NI NS3, NS5A ali NS5B.

Učinki izhodiščnih različic HCV, povezanih z odpornostjo, na izid zdravljenja

Študije pri odraslih bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA

V študijah POLARIS-1 in POLARIS-4 so opravili analize, da bi raziskali povezavo med predhodno obstoječimi izhodiščnimi RAV NS3 in NS5A in izidom zdravljenja pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z režimi, ki vsebujejo DAA, in ki so prejeli 12-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem. Analize so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6: SVR12 pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA, z izhodiščnimi RAV NS3 ali NS5A ali brez njih po študiji

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 12 tednov	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Brez RAV NS3 ali NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Katera koli RAV NS3 ali NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Samo NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Samo NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 in NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV niso določene niti za NS3 niti za NS5A ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Bolniki z neuspešnim sekvenciranjem genov NS3 in/ali NS5A.

V študiji POLARIS-1 je SVR12 doseglo 18 od 19 (95 %) bolnikov z izhodiščnimi RAV NI NS5B, vključno z 2 bolnikoma, ki sta imela poleg RAV NS5A v izhodišču virus z RAV NI NS5B S282T. V študiji POLARIS-4 je imelo skupno 14 bolnikov virus z RAV NI NS5B v izhodišču in vsi so dosegli SVR12.

Študije pri odraslih bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA

V študijah POLARIS-2 in POLARIS-3 so opravili analize, da bi raziskali povezavo med predhodno obstoječimi izhodiščnimi RAV NS3 in NS5A in izidom zdravljenja pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni z režimi, ki vsebujejo DAA, in ki so prejeli 8-tedensko zdravljenje s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem. Analize so prikazane v preglednici 7.

Preglednica 7: SVR12 pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA, z izhodiščnimi RAV NS3 ali NS5A ali brez njih po študiji

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 8 tednov	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Brez RAV NS3 ali NS5A	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Kateri koli RAV NS3 ali NS5A	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Samo NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Samo NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 in NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV niso določeni niti za NS3 niti za NS5A ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Bolniki z neuspešnim sekvenciranjem genov NS3 in/ali NS5A.

V študiji POLARIS-2 je SVR12 doseglo vseh 39 bolnikov z izhodiščnimi RAV NI NS5B, v študiji POLARIS-3 pa 2 od 3 (67 %) bolnikov. RAV NI NS5B S282T niso zaznali pri nobenem bolniku v študijah POLARIS-2 in POLARIS-3. V študiji POLARIS-2 je od bolnikov z genotipom 1a SVR12 doseglo 87 % (53/61) bolnikov z RAV Q80K/L/R in 94 % (99/105) bolnikov brez RAV Q80K/L/R.

Študija pri pediatričnih bolnikih

Izhodiščna zaporedja NS3, NS5A in NS5B so bila pridobljena za 21 pediatričnih bolnikov, starih od 12 let do manj kot 18 let, ki se še niso zdravili z režimi, ki vsebujejo DAA, v študiji 2. faze. Od 21 bolnikov so izhodiščne RAV NI NS3 odkrili pri enem, NS5A pri 10, NS5B pa pri 3 bolnikih. Po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Vosevi je SVR12 doseglo vseh 21 bolnikov, vključno z vsemi bolniki, ki so imeli izhodiščne RAV NI NS3, NS5A in/ali NS5B.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voksilaprevir [VOKS]) so ocenili v štirih študijah 3. faze, dveh študijah pri odraslih bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA, in dveh študijah pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA, z okužbo s HCV genotipa od 1 do 6 brez ciroze ali s kompenzirano, kot je povzeto v preglednici 8. Demografske in izhodiščne značilnosti za vse študije so podrobno opisane v preglednici 9.

Preglednica 8: Študije, ki so jih izvedli z zdravilom Vosevi

Študija	Populacija	Skupine v študiji in trajanje študije (število zdravljenih bolnikov)	Dodatni podatki o študiji
POLARIS-1 (randomizirana, dvojno slepa)	Bolniki z okužbo GT 1–6, ki so bili predhodno že zdravljeni z zaviralci NS5A, s cirozo ali brez	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOKS 12 tednov (N = 263) • Placebo 12 tednov (N = 152) 	S placebo nadzorovana študija, v kateri so bili bolniki z okužbo GT 1 randomizirani v razmerju 1 : 1 za 12-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS ali s placebo. Bolniki z okužbo GT 2–6 so bili vključeni samo v skupino za 12-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS.
POLARIS-4 (odprta)	Bolniki z okužbo GT 1–6, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA (vendar niso prejeli zaviralcev NS5A), s cirozo ali brez	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOKS 12 tednov (N = 182) • SOF/VEL 12 tednov (N = 151) 	Bolniki z okužbo GT 1–3 so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za 12-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS ali s SOF/VEL. Bolniki z okužbo GT 4–6 so bili vključeni samo v skupino za 12-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS.
POLARIS-2 (odprta)	Bolniki z okužbo GT 1, 2, 4, 5 ali 6, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA, s cirozo ali brez, in GT 3 brez ciroze	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOKS 8 tednov (N = 501) • SOF/VEL 12 tednov (N = 440) 	Bolniki z okužbo GT 1–4 so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za 8-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS ali za 12-tedensko zdravljenje s SOF/VEL. Bolniki z okužbo GT 5–6 so bili vključeni samo v skupino za 8-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS.
POLARIS-3 (odprta)	Bolniki z okužbo GT 3, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA, s cirozo	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOKS 8 tednov (N = 110) • SOF/VEL 12 tednov (N = 109) 	Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za 8-tedensko zdravljenje s SOF/VEL/VOKS ali za 12-tedensko zdravljenje s SOF/VEL.

DAA: zdravilo z neposrednim delovanjem na viruse; GT: genotip; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOKS: voksilaprevir

Preglednica 9: Demografske in izhodiščne značilnosti za bolnike, vključene v študije POLARIS-1, -2, -3 in -4

Razporeditev bolnikov	Študije pri bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z DAA		Študije pri bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Mediana (razpon) starosti (leta)	59 (27–84)	58 (24–85)	55 (18–82)	56 (25–75)
Moški spol	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Rasa</i>				
Črnci/Afroameričani	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Belci	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Španci/Latinoameričani	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotip 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotip 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotip 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotip 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotip 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotip 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNA ≥ 800.000 i.e./ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompenzirana ciroza	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Lokacija</i>				

Razporeditev bolnikov	Študije pri bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z DAA		Študije pri bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
ZDA	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Zunaj ZDA	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Med kliničnimi študijami so izmerili vrednosti RNK HCV v serumu s testom COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman za virus HCV (različica 2.0), s spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ, *lower limit of quantification*) 15 i.e. na ml. Trajni virološki odziv (SVR12), opredeljen kot HCV RNK, ki je nižji od LLOQ v 12. tednu po prenehanju zdravljenja, je bil primarni opazovani dogodek za ugotovitev stopnje ozdravljenja HCV.

Klinične študije pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA

Odrasli bolniki, ki so bili predhodno že zdravljeni z zaviralci NS5A (POLARIS-1)

V preglednici 10 je predstavljen SVR12 po genotipu HCV za preskušanje POLARIS-1. Mediana časa med predhodnim neuspehom zdravljenja z DAA in prvim odmerkom zdravila Vosevi za bolnike, vključene v študijo POLARIS-1, je bila 39 tednov (razpon: 11 do 299 tednov). V skupini, ki je prejela placebo, noben bolnik ni dosegel SVR4.

Preglednica 10: SVR12 pri bolnikih, ki so bili predhodno že zdravljeni z zaviralci NS5A, po genotipu HCV v študiji POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOKS 12 tednov (n = 263)								
	Skupaj (vsi 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)	Skupaj ^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>Izid za osebe brez SVR</i>									
Virološki neuspeh med zdravljenjem ^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
Drugo ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotip

* Najpogostejši predhodno uporabljeni zaviralci NS5A so bili ledipasvir (LDV) (51 %), daklatasvir (27 %) in ombitasvir (11 %).

a. SVR12 je dosegel en bolnik z nedoločenim genotipom.

b. Štirje bolniki so imeli podvrste genotipa 1, ki niso bile genotip 1a ali genotip 1b; vsi 4 bolniki so dosegli SVR12.

c. Farmakokinetični podatki za enega bolnika z virološkim neuspehom med zdravljenjem so bili v skladu z neupoštevanjem zdravljenja.

d. Denominator za relaps je število bolnikov s HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

e. Med drugo so bile vključene osebe z manjkajočimi podatki in tiste, ki so prekinile zdravljenje pred virološko supresijo.

Odrasli bolniki, ki so bili predhodno že zdravljeni z DAA, vendar niso prejeli zaviralcev NS5A (POLARIS-4)

V preglednici 11 sta predstavljeni SVR12 po genotipu HCV in virološki izid za preskušanje POLARIS-4. Mediana časa med predhodnim neuspehom zdravljenja z DAA in prvim odmerkom zdravila Vosevi ali sofosbuvirja/velpatasvirja za bolnike, vključene v študijo POLARIS-4, je bila 76 tednov (razpon: 10 do 549 tednov).

Preglednica 11: SVR12 po genotipu HCV in virološki odziv v študiji POLARIS-4

	SOF/VEL/VOKS 12 tednov (n = 182)	SOF/VEL 12 tednov (n = 151)
Skupni SVR12	98 % (178/182)	90 % (136/151)
Genotip 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotip 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotip 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotip 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotip 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotip 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Izid za osebe brez SVR</i>		
Virološki neuspeh med zdravljenjem ^a	0/182	1 % (1/151)
Relaps ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Drugo ^c	2 % (3/182)	0/151

a. Pri večini (85 %) bolnikov je bilo prejšnje zdravljenje z režimom, ki vsebuje sofosbuvir, neuspešno.

b. Denominator za relaps je število bolnikov s HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bile vključene osebe z manjkajočimi podatki in tiste, ki so prekinile zdravljenje pred virološko supresijo.

Klinični študije pri bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA

Odrasli bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA, z okužbo s HCV genotipa 1, 2, 3, 4, 5 ali 6 (POLARIS-2)

V preglednici 12 sta predstavljena SVR12 po genotipu HCV in virološki izid za preskušanje POLARIS-2.

Preglednica 12: SVR12 po genotipu HCV in virološki izid v študiji POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOKS 8 tednov (n = 501)	SOF/VEL 12 tednov (n = 440)
Skupni SVR12^a	95 % (477/501)	98 % (432/440)
Genotip 1 ^b	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotip 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotip 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotip 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotip 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotip 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotip 5	94 % (17/18)	0/0
Genotip 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Izid za osebe brez SVR</i>		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/501	0/440
Relaps ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Drugo ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % bolnikov, ki so bili vključeni v študijo POLARIS-2, je prejelo predhodno zdravljenje z režimom na osnovi interferona.

a. V skupini SOF/VEL/VOKS sta SVR12 dosegla dva bolnika z nedoločenim genotipom.

b. Dva bolnika sta imela podvrsto genotipa 1, ki ni bila genotip 1a ali genotip 1b; oba bolnika sta dosegla SVR12

c. Denominator za relaps je število bolnikov s HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

d. Med drugo so bile vključene osebe z manjkajočimi podatki in tiste, ki so prekinile zdravljenje pred virološko supresijo.

V študiji POLARIS-2 8-tedensko zdravljenje z zdravilom Vosevi ni pokazalo neinferiornosti v primerjavi z 12-tedenskim zdravljenjem s sofosbuvirjem/velpatasvirjem z vnaprej določeno mejo – 5 %. Razlika v SVR12 je bila posledica nizke stopnje odziva pri bolnikih z okužbo genotipa 1a in/ali s cirozo. Pri bolnikih z genotipom 1a brez ciroze, zdravljenih z zdravilom Vosevi 8 tednov, so na izid vplivali naslednji izhodiščni dejavniki: indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², RAV Q80K/L/R, IL28B ne-CC, HCV RNA ≥ 800.000 i.e./ml. SVR12 je bil 98 % med tistimi, ki so imeli dva ali manj dejavnikov, in 81 % med tistimi s tremi ali štirimi dejavniki. V preglednici 13 je predstavljen SVR12 po genotipu HCV in stanju ciroze za preskušanje POLARIS-2.

Preglednica 13: SVR12 po genotipu HCV in virološki odziv pri bolnikih, ki so prejeli 8-tedensko zdravljenje z zdravilom Vosevi, s cirozo ali brez, v študiji POLARIS-2

	SOF/VEL/VOKS 8 tednov	
	Brez ciroze (411/501)	S cirozo (90/501)
Skupni SVR12^a	96 % (395/411)	91 % (82/90)
Genotip 1 ^b	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotip 1a	92 % (109/118) ^c	90 % (46/51)
Genotip 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotip 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotip 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotip 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotip 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotip 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Izid za osebe brez SVR</i>		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/411	0/90
Relaps ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Drugo ^e	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- a. V skupini SOF/VEL/VOKS sta SVR12 dosegla dva bolnika brez ciroze z nedoločenim genotipom.
b. En bolnik brez ciroze je imel podvrsto genotipa 1, ki ni bila genotip 1a ali genotip 1b; bolnik je dosegel SVR12.
c. SVR12 je doseglo 89 % bolnikov z genotipom 1a, ki so bili vključeni na mestih v ZDA, in 97 % bolnikov z genotipom 1a, ki so bili vključeni na mestih zunaj ZDA.
d. Denominator za relaps je število bolnikov s HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.
e. Med drugo so bile vključene osebe z manjkajočimi podatki in tiste, ki so prekinile zdravljenje pred virološko supresijo.

Odrasli bolniki z okužbo z virusom HCV genotipa 3 in kompenzirano cirozo, ki predhodno še niso bili zdravljeni z DAA (POLARIS-3)

V preglednici 14 sta predstavljena SVR12 in virološki odziv za študijo POLARIS-3.

Preglednica 14: SVR12 in virološki odziv v študiji POLARIS-3 (HCV genotipa 3 s kompenzirano cirozo)*

	SOF/VEL/VOKS 8 tednov (n = 110)	SOF/VEL 12 tednov (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Izid za osebe brez SVR</i>		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/110	1 % (1/109)
Relaps ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Drugo ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* 29 % bolnikov, ki so bili vključeni v študijo POLARIS-3, je prejelo predhodno zdravljenje z režimom na osnovi interferona.

- a. Denominator za relaps je število bolnikov s HCV RNK < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.
b. Med drugo so bile vključene osebe z manjkajočimi podatki in tiste, ki so prekinili zdravljenje pred virološko supresijo.

Odrasli, ki so prejeli predhodno zdravljenje z režimom na osnovi sofosbuvirja/velpatasvirja
12-tedensko zdravljenje z zdravilom Vosevi so ocenili pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zdravljenje z režimom na osnovi sofosbuvirja/velpatasvirja. Mediana časa do ponovnega zdravljenja je bila 414 dni (razpon 198–1271). Od 31 vključenih bolnikov je bilo 74 % (23/31) moških, 81 % (25/31) belcev, 71 % (22/31) jih je imelo izhodiščni indeks telesne mase < 30 kg/m², 48 % (15/31) jih je imelo kompenzirano cirozo, 58 % (18/31) jih je predhodno prejelo sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir in 42 % (13/31) jih je predhodno prejelo sofosbuvir in velpatasvir. Večina bolnikov je imela okužbo s HCV genotipa 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) ali genotipa 3 (26 % (8/31)). Skupna stopnja SVR12 je bila 100 % (31/31).

Starejši bolniki

V klinične študije zdravila Vosevi je bilo vključenih 189 bolnikov, starih 65 let ali več (17 % skupnega števila bolnikov v kliničnih študijah 2. in 3. faze). Stopnje odziva, ki so jih opazili pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so bile podobne kot pri bolnikih, starih < 65 let, v vseh skupinah zdravljenja.

Pediatrična populacija

Učinkovitost 8-tedenskega zdravljenja s sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HCV, starih 12 let ali več, je bila ocenjena v odprtem kliničnem preskušanju 2. faze (študija 1175) pri 21 bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z DAA.

Pri 21 zdravljenih bolnikih je bila mediana starost 14 let (razpon: 12–16); 62 % bolnikov je bilo ženskega spola; 76 % je bilo belcev, 5 % temnopoltih in 10 % Azijcev; 10 % je bilo Latinoameričanov. Povprečna telesna masa je bila 54 kg (razpon: 38–86 kg); povprečni indeks telesne mase je bil 20,5 kg/m² (razpon: 17–32 kg/m²); in 52 % je imelo izhodiščno raven HCV RNA ≥ 800.000 i.e./ml. Delež bolnikov z genotipom HCV 1, 2, 3 oz. 4 je bil 29 %, 19 %, 43 % oz. 10 %; noben bolnik ni imel znane ciroze. Večina bolnikov (76 %) se je okužila z vertikalnim prenosom. Skupna stopnja SVR12 je bila 100 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetične lastnosti sofosbuvirja, presnovka GS-331007, velpatasvirja in voksilaprevirja so ocenili pri zdravih odraslih osebah in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C.

Sofosbuvir

Po peroralni uporabi zdravila Vosevi se je sofosbuvir hitro absorbiral in dosegel najvišje koncentracije v plazmi 2 uri po odmerku. Mediano najvišje koncentracije GS-331007 v plazmi so opazili 4 ure po odmerku. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV so bile povprečne vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za sofosbuvir (n = 1.038) 1.665 ng•h/ml in 678 ng/ml; povprečne vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za GS-331007 (n = 1.593) so bile 12.834 ng•h/ml in 744 ng/ml. Vrednosti za sofosbuvir in GS-331007 AUC₀₋₂₄ in C_{max} so bile pri zdravih odraslih osebah podobne kot pri bolnikih z okužbo HCV.

Velpatasvir

Mediano najvišje koncentracije velpatasvirja so zabeležili 4 ure po odmerku. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV so bile povprečne vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za velpatasvir (n = 1.595) 4.041 ng•h/ml in 311 ng/ml. V primerjavi z zdravimi osebami (n = 137) sta bili pri bolnikih, okuženih s HCV, vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} nižji za 41 % in 39 %.

Voksilaprevir

Mediano najvišje koncentracije voksilaprevir so zabeležili 4 ure po odmerku. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV so bile povprečne vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za voksilaprevir (n = 1.591) 2.577 ng•h/ml in 192 ng/ml. V primerjavi z zdravimi osebami (n = 63) sta bili obe vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} za voksilaprevir pri bolnikih, okuženih s HCV, za 260 % višji.

Učinki hrane

Pri jemanju zdravila Vosevi ali njegovih učinkovin skupaj s hrano sta bili vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} za sofosbuvir za 64 % do 144 % oz. 9 % do 76 % višji; vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} za velpatasvir sta bili za 40 % do 166 % oz. 37 % do 187 % višji; in vrednosti AUC₀₋₂₄ in C_{max} za voksilaprevir sta bili za 112 % do 435 % oz. 147 % do 680 % višji. Vrednost AUC_{0-inf} za GS-331007 se ni spremenila, vrednost C_{max} pa je bila za 19 % do 35 % nižja pri jemanju zdravila Vosevi ali njegovih učinkovin skupaj s hrano.

Porazdelitev

Vezava sofosbuvirja na humane beljakovine v plazmi je približno 61–65 %, ni pa odvisna od koncentracije zdravila v razponu 1–20 µg/ml. V plazmi pri človeku je bila vezava presnovka

GS-331007 na beljakovine minimalna. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi približno 0,7.

Velpatasvir se > 99-odstotno veže na humane beljakovine v plazmi, kar ni odvisno od koncentracije zdravila v razponu 0,09–1,8 µg/ml. Po enkratnem 100-miligramskem odmerku [¹⁴C]-velpatasvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi 0,5–0,7.

Voksilaprevir se približno > 99-odstotno veže na humane beljakovine v plazmi. Po enkratnem 100-miligramskem odmerku [¹⁴C]-voksilaprevirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi 0,5–0,8.

Biotransformacija

Sofosbuvir se obširno presnovi v jetrih, kjer tvori v farmakološko aktivni nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Pot presnovne aktivacije vključuje sekvenčno hidrolizo karboksil-esternege dela, ki jo katalizira humani katepsin A (CatA) ali karboksilesteraza 1 (CES1), in cepitev fosforamidata z nukleotid-vezajočo beljakovino s histidinsko triado 1 (HINT1, *histidine triad nucleotide-binding protein 1*), čemur sledi fosforilacija po biosintezni poti pirimidinskih nukleotidov. Defosforilacija povzroči nastanek nukleozidnega presnovka GS-331007, ki ga ni mogoče učinkovito ponovno refosforilati in ki *in vitro* ni aktiven proti HCV. Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je GS-331007 prispeval približno > 90 % skupne sistemske izpostavljenosti.

Velpatasvir je primarno substrat citokromov CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4 in se presnavlja počasi. Po enkratnem 100-miligramskem odmerku [¹⁴C]-velpatasvirja je večina (> 98 %) radioaktivnosti v plazmi posledica izhodiščne spojine. Monohidroksilirani in demetilirani velpatasvir sta bila presnovka, ugotovljena v plazmi pri človeku. Nespremenjeni velpatasvir je glavna vrsta, prisotna v blatu.

Voksilaprevir je primarno substrat citokroma CYP3A4 in se presnavlja počasi. Po enkratnem 100-miligramskem odmerku [¹⁴C]-voksilaprevirja je večina (približno 91 %) radioaktivnosti v plazmi posledica izhodiščne spojine. Hidrolizirani in dehidrogenirani voksilaprevir sta bila glavna presnovka, ugotovljena v plazmi pri človeku. Nespremenjeni voksilaprevir je glavna vrsta, prisotna v blatu.

Izločanje

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je bil povprečni skupni delež [¹⁴C]-radioaktivnosti, ki so jo izolirali, višji kot 92 %, pri čemer se je 80 % izoliralo v urinu, 14 % v blatu in 2,5 % v izdihanem zraku. Večina odmerka sofosbuvirja, izoliranega v urinu, je bila GS-331007 (78 %), medtem ko je bilo 3,5 % izoliranega kot sofosbuvir. Ti podatki kažejo, da je ledvični očistek glavna pot izločanja za GS-331007. Mediani končni razpolovni čas za sofosbuvir in GS-331007 po uporabi zdravila Vosevi je bil 0,5 ure oz. 29 ur.

Po enkratnem 100-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-velpatasvirja je bil povprečni skupni delež [¹⁴C]-radioaktivnosti, ki so jo izolirali, višji kot 95 %, pri čemer je bilo 94 % izolirane v blatu in 0,4 % v urinu. Nespremenjeni velpatasvir je bila glavna vrsta, prisotna v blatu, in je predstavljala povprečno 77 % uporabljenega odmerka, sledila pa sta mu monohidroksilirani velpatasvir (5,9 %) in demetilirani velpatasvir (3,0 %). Ti podatki kažejo, da je glavna pot izločanja velpatasvirja izločanje izhodiščne spojine skozi žolč. Mediani končni razpolovni čas za velpatasvir po uporabi zdravila Vosevi je bil približno 17 ur.

Po enkratnem 100-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-voksilaprevirja je bil povprečni skupni delež [¹⁴C]-radioaktivnosti, ki so jo izolirali, višji kot 94 %, pri čemer je bila vsa radioaktivnost izmerjena v blatu in nobene v urinu. Nespremenjeni voksilaprevir je bila glavna vrsta, prisotna v blatu, in je predstavljala povprečno 40 % uporabljenega odmerka. Med presnovki voksilaprevirja, ki so jih prav tako zabeležili v blatu, so bili des-[metilciklopropilsulfonamid]-voksilaprevir (22,1 %), ki se tvori v črevesju, dehidro-voksilaprevir (7,5 %) in dva presnovka des-[metilciklopropilsulfonamid]-oki-voksilaprevir (5,4 % in 3,9 %). Glavna pot izločanja voksilaprevirja je bilo izločanje izhodiščne

spojine skozi žolč. Mediani končni razpolovni čas za voksilaprevirja po uporabi zdravila Vosevi je bil približno 33 ur.

Linearnost/nelinearnost

Vrednosti AUC za sofosbuvir in GS-331007 sta skoraj sorazmerni z odmerkom v razponu odmerka 200–1.200 mg. Vrednost AUC za velpatasvir se poveša več kot sorazmerno od 5 do 50 mg in manj kot sorazmerno od 50 do 450 mg, kar pomeni, da je absorpcija velpatasvirja omejena glede na topnost. Vrednost AUC za voksilaprevir (pri preiskavah po jedi) se poveša več kot sorazmerno z odmerkom v razponu odmerka 100–900 mg.

In vitro potencial za medsebojne interakcije med sofosbuvirjem, velpatasvirjem in voksilaprevirjem

Sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir so substrati prenašalcev P-gp in BCRP, GS-331007 pa ni. Voksilaprevir in v manjšem obsegu tudi velpatasvir sta prav tako substrata prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3. *In vitro* so zabeležili počasno presnovo velpatasvirja, primarno s citokromi CYP2B6, CYP2C8 in CYP3A4, ter voksilaprevirja, primarno s citokromom CYP3A4.

Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca prenašalcev P-gp in BCRP, beljakovine, povezane z odpornostjo proti več zdravilom 2 (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*), izlivne črpalke žolčnih soli (BSEP, *bile salt export pump*), OATP1B1, OATP1B3 in prenašalcev organskih kationov (OCT, *organic cation transporter*) 1; GS-331007 ni zaviralec prenašalcev OAT1, OAT3, OCT2 in beljakovine za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE, *multidrug and toxin extrusion protein*) 1. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca ali induktorja encimov CYP ali uridin glukuroniltransferaze (UGT) 1A1.

Velpatasvir je zaviralec prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in OATP2B1, njegovo sodelovanje pri medsebojnem delovanju s temi prenašalci pa je primarno omejeno na proces absorpcije. V klinično pomembnih koncentracijah velpatasvir ni zaviralec jetrnih prenašalcev BSEP, beljakovine soprenašalca za natrijev tavroholat (NTCP, *sodium taurocholate cotransporter protein*), OATP1A2 ali OCT1, ledvičnih prenašalcev OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ali MATE1 ali encimov CYP ali UGT1A1.

Voksilaprevir je zaviralec prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1 in OATP1B3, njegovo sodelovanje pri medsebojnem delovanju s temi prenašalci pa je primarno omejeno na proces absorpcije. V klinično pomembnih koncentracijah voksilaprevir ni zaviralec jetrnih prenašalcev OCT1, ledvičnih prenašalcev OCT2, OAT1, OAT3 ali MATE1 ali encimov CYP ali UGT1A1.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Rasa in spol

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik zaradi rase ali spola za sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir ali voksilaprevir niso ugotovili.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da znotraj analiziranega starostnega razpona (18–85 let) starost ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju, GS-331007, velpatasvirju ali voksilaprevirju. Pri 13 bolnikih, starih od 75 do 84 let, z razpoložljivimi farmakokinetičnimi podatki, je bila povprečna izpostavljenost voksilaprevirju 93 % večja kot povprečna izpostavljenost, ki so jo opazili pri bolnikih, starih od 18 do 64 let.

Ledvična okvara

Povzetek učinka različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenost sestavinam zdravila Vosevi v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic, kot je opisano spodaj, so na voljo v preglednici 15.

Preglednica 15: Učinek različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenosti (AUC) SOF, GS-331007, velpatasvirju in voksilaprevirju v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic

	Osebe, negativne za HCV					Osebe, okužene s HCV	
	Blaga ledvična okvara (eGFR \geq 50 in $<$ 80 ml/min/1,73 m ²)	Zmerna ledvična okvara (eGFR \geq 30 in $<$ 50 ml/min/1,73m ²)	Huda ledvična okvara (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa		Huda ledvična okvara (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa
				Odmerjeno 1 uro pred dializo	Odmerjeno 1 uro po dializi		
Sofosbuvir	1,6-krat \uparrow	2,1-krat \uparrow	2,7-krat \uparrow	1,3-krat \uparrow	1,6- krat \uparrow	~2- krat \uparrow	1,8- krat \uparrow
GS-331007	1,6-krat \uparrow	1,9-krat \uparrow	5,5-krat \uparrow	\geq 10-krat \uparrow	\geq 20-krat \uparrow	~7- krat \uparrow	18- krat \uparrow
Velpatasvir	-	-	1,5-krat \uparrow	-	-	-	1,4- krat \uparrow
Voksilaprevir	-	-	1,7-krat \uparrow	-	-	-	-

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, z blago (eGFR \geq 50 in $<$ 80 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR \geq 30 in $<$ 50 ml/min/1,73m²) in hudo ledvično okvaro (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja, v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR $>$ 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka.

Pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, s hudo ledvično okvaro, zdravljenih s sofosbuvirjem 200 mg z ribavirinom (n = 10) ali sofosbuvirjem 400 mg z ribavirinom (n = 10) 24 tednov ali ledipasvirjem/sofosbuvirjem 90/400 mg (n = 18) 12 tednov, je bila farmakokinetika sofosbuvirja in GS-331007 v skladu s tisto, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro.

Farmakokinetiko velpatasvirja so preučili z enkratnim 100-miligramskim odmerkom velpatasvirja pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro (eGFR $<$ 30 ml/min po metodi Cockcroft-Gault). Voksilaprevir se ne izloča skozi ledvice.

Dodatno so farmakokinetiko voksilaprevirja preučili z enkratnim 100-miligramskim odmerkom voksilaprevirja pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro (eGFR $<$ 30 ml/min po metodi Cockcroft-Gault). Farmakokinetike voksilaprevirja niso preučili pri osebah z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko sofosbuvirja, GS-331007 in velpatasvirja so preučili pri bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa, ki so se 12 tednov zdravili s sofosbuvirjem/velpatasvirjem 400/100 mg enkrat na dan, in primerjali z bolniki brez ledvične okvare v preskušanjih 2./3. faze s sofosbuvirjem/velpatasvirjem.

Čeprav izpostavljenosti kombinacije s fiksnim odmerkom sofosbuvirja, GS-331007, velpatasvirja in voksilaprevirja niso neposredno ocenili pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa, se pričakuje, da bodo po dajanju zdravila Vosevi izpostavljenosti sofosbuvirju, GS-331007 in velpatasvirju podobne tistim, ki so jih opazili po dajanju sofosbuvirja/velpatasvirja 400/100 mg pri bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere je potrebna dializa.

Jetrna okvara

Farmakokinetiko sofosbuvirja so proučili po 7-dnevnem odmerjanju 400 mg sofosbuvirja pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B ali C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir za 126 % višja pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro in za 143 % višja pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, medtem ko je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za GS-331007 višja za 18 % oz. 9 %. Analiza populacijske farmakokinetike pri

odraslih bolnikov, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza (stopnja A po CPT) ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007.

Farmakokinetiko velpatasvirja so proučili z enkratnim 100-miligramskim odmerkom velpatasvirja pri odraslih bolnikov, negativnih za HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B in C po CPT). Skupna izpostavljenost velpatasvirju v plazmi (AUC_{inf}) je bila pri bolnikov z zmerno jetrno okvaro, pri bolnikov s hudo jetrno okvaro ter pri kontrolnih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter podobna. Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikov, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza (stopnja A po CPT) ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost velpatasvirju

Farmakokinetiko voksilaprevirja so proučili z enkratnim 100-miligramskim odmerkom voksilaprevirja pri odraslih bolnikov, negativnih za HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B in C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC_{inf} za voksilaprevir za 299 % višja pri bolnikov z zmerno jetrno okvaro in za 500 % višja pri bolnikov s hudo jetrno okvaro. Nevezani del voksilaprevirja je bil približno 2-krat večji pri bolnikov s hudo jetrno okvaro kot pri bolnikov z zmerno jetrno okvaro ali z normalnim delovanjem jeter. Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikov, okuženih s HCV, je pokazala, da je bila pri bolnikov s cirozo (stopnja A po CPT) izpostavljenost voksilaprevirju za 73 % višja kot pri bolnikov brez ciroze (glejte poglavje 4.2).

Telesna masa

Glede na analizo populacijske farmakokinetike pri odraslih telesna masa ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost sofosbuvirju, velpatasvirju ali voksilaprevirju.

Pediatrična populacija

Izpostavljenost sofosbuvirju, GS-331007, velpatasvirju in voksilaprevirju pri pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več, ki so prejeli peroralne odmerke sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja 400 mg/100 mg/100 mg enkrat na dan, je bila podobna kot pri odraslih.

Farmakokinetike zdravila Vosevi pri pediatričnih bolnikov, starih manj kot 12 let in s telesno maso manj kot 30 kg, niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sofosbuvir

Sofosbuvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri miših. V študijah razvojne toksičnosti s sofosbuvirjem pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej sofosbuvir ni povzročil nobenih neželenih učinkov na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev.

Sofosbuvir ni bil kancerogen v 2-letnih študijah kancerogenosti pri miših in podganah ob izpostavljenostih GS-331007, ki so bile do 17-krat oz. 10-krat večje od izpostavljenosti pri človeku.

Velpatasvir

Velpatasvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri podganah.

Velpatasvir ni bil kancerogen v 26-tedenski študiji pri transgenskih miših in 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah ob izpostavljenostih, ki so bile do 67-krat in 5-krat večje od izpostavljenosti pri človeku.

Velpatasvir ni imel neželenih učinkov na parjenje in plodnost. V študijah razvojne toksičnosti z velpatasvirjem pri izpostavljenostih na podlagi AUC, ki so bile približno 23-krat večje pri miših in

4-krat večje pri podganah od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, niso zabeležili nobenih teratogenih učinkov. Vendar pa je bil nakazan morebiten teratogeni učinek pri kuncih, kjer je bilo pri izpostavljenih živalih z do 0,5-kratno izpostavljenostjo na podlagi AUC kot pri človeški izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku opaženo zvečanje celokupnega števila visceralnih malformacij. Pomembnost tega odkritja za ljudi ni znana. V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej pri izpostavljenosti vrednostim na podlagi AUC, ki so bile približno 3-krat večje od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, velpatasvir ni povzročil nobenih neželenih učinkov na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev.

Voksilaprevir

Voksilaprevir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri miših.

Študij kancerogenosti voksilaprevirja niso izvedli.

Voksilaprevir nima neželenih učinkov na parjenje in plodnost. V študijah razvojne toksičnosti z voksilaprevirjem pri izpostavljenostih na podlagi AUC, ki so bile približno 141-krat večje pri podganah in 4-krat večje pri kuncih od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, niso zabeležili nobenih teratogenih učinkov. V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej pri izpostavljenosti vrednostim na podlagi AUC, ki so bile približno 238-krat večje od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, voksilaprevir ni povzročil nobenih neželenih učinkov na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni koloidni silicijev dioksid
kopovidon
premrežen natrijev karmelozat (E468)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (E460)

Filmska obloga

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol (E1521)
polivinilalkohol (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena in poliestrskim navojem ter sušilnim sredstvom iz silikagela, ki vsebujejo 28 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranja: škatla, ki vsebuje 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja, 100 mg velpatasvirja in 100 mg voksilaprevirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1223/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tablete [samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sofosbuvirja, 50 mg velpatasvirja in 50 mg voksilaprevirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irška

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1223/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tablete [samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmsko obložene tablete
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmsko obložene tablete
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vosevi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vosevi
3. Kako jemati zdravilo Vosevi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vosevi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Če je bilo zdravilo Vosevi predpisano vašemu otroku, upoštevajte, da so vsi podatki v tem navodilu naslovljeni na vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok« namesto »vi«).

1. Kaj je zdravilo Vosevi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vosevi je zdravilo, ki vsebuje učinkovine sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir v eni sami tableti. Daje se za zdravljenje kronične (dolgotrajne) virusne okužbe jeter, imenovane hepatitis C bolnikom, starim 12 let in več, ki tehtajo vsaj 30 kg.

Učinkovine v zdravilu delujejo skupaj tako, da zavirajo tri različne beljakovine, ki jih virus hepatitisa C potrebuje za svojo rast in razmnoževanje, kar povzroči, da se okužba odstrani iz telesa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vosevi

Ne jemljite zdravila Vosevi

- če ste **alergični** na sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Vosevi in se takoj posvetujte z zdravnikom.**

- Če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - **rifampicin** in **rifabutin** (antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);
 - **šentjanževko** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije);
 - **karbamazepin**, **fenobarbital** in **fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov);
 - **rosuvastatin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi ali zmanjševanje tveganja nekaterih srčnožilnih dogodkov);
 - **dabigatran** (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje strjevanja krvi);

- zdravila, ki vsebujejo **etinilestradiol**, vključno s številnimi kontraceptivi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

S svojim zdravnikom se posvetujte, če:

- **imate težave z jetri** razen hepatitisa C, na primer
 - **če imate hepatitis B** ali ste kdaj bili okuženi z virusom **hepatitisa B**, saj vas bo morda zdravnik spremljal bolj skrbno;
 - **če ste imeli presaditev jeter.**
- **se zdravite za okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**, ker vas bo morda zdravnik spremljal bolj skrbno.

Pred začetkom jemanja zdravila Vosevi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa, saj lahko povzroči življenje ogrožajočo upočasnitev srčnega utripa. Če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja. Če je zdravljenje z zdravilom Vosevi potrebno, bo morda treba dodatno spremljati delovanje vašega srca.
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Vosevi morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Vosevi, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Takoj obvestite zdravnika, če trenutno jemljete ali ste v preteklih mesecih jemali katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom;
- zasoplost ali poslabšanje obstoječe zasoplosti;
- bolečine v prsnem košu;
- omotico;
- palpitanje (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca);
- skorajšnjo omedlevico ali omedlevico.

Krvne preiskave

Zdravnik vam bo pred zdravljenjem z zdravilom Vosevi, med njim in po njem opravil krvne preiskave. Razlog za to je:

- da se lahko odloči, ali naj jemljete zdravilo Vosevi in kako dolgo;
- da lahko potrdi, da je bilo pri vas zdravljenje učinkovito in da ste brez virusa hepatitisa C.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, ki tehtajo manj kot 30 kg. Uporabe zdravila Vosevi pri teh bolnikih še niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Vosevi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nekaterih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Vosevi. Če jemljete zdravilo Vosevi s katerim koli od spodnjih zdravil, lahko to prepreči pravilno delovanje zdravila ali poslabša neželene učinke:

- **rifampicin** in **rifabutin** (antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);

- **šentjanževka** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije);
- **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov);
- **rosuvastatin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi ali zmanjševanje tveganja nekaterih srčnožilnih dogodkov);
- **dabigatran** (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje strjevanja krvi);
- zdravila, ki vsebujejo **etinilestradiol**, vključno s številnimi kontraceptivi.

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil:

- **amiodaron**, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa;
- **rifapentin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo);
- **okskarbazepin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov);
- **dizoproksiltenofovirijev fumarat** ali katero koli zdravilo, ki vsebuje dizoproksiltenofovirijev fumarat, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- **atazanavir, efavirenz ali lopinavir**, ki se uporabljajo se za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- **digoksin**, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca;
- **modafinil**, ki se uporablja za zdravljenje motenj spanja;
- **atorvastatin, pravastatin ali druge statine**, ki se uporabljajo za zdravljenje visokih ravni holesterola;
- **ciklosporin**, ki se uporablja za zaviranje imunskega sistema.

Jemanje zdravila Vosevi s katerim koli od teh zdravil lahko povzroči, da vaša zdravila morda ne bodo pravilno delovala ali pa se bodo neželeni učinki okrepi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo ali prilagoditi odmere zdravila, ki ga uporabljate.

- Če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**, saj lahko znižajo količino velpatasvirja v krvi. Ta zdravila vključujejo:
 - antacide (kot so aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat). Te je treba vzeti vsaj 4 ure pred uporabo zdravila Vosevi ali 4 ure po tem;
 - zaviralce protonske črpalke (kot so omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol). Če potrebujete velike odmerke teh zdravil, vam lahko vaš zdravnik predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmerek zdravila, ki ga že jemljete;
 - antagonist receptorjev H₂ (kot so famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin). Če potrebujete velike odmerke teh zdravil, vam lahko vaš zdravnik predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmerek zdravila, ki ga že jemljete.

Ta zdravila lahko zmanjšajo količino zdravila Vosevi v krvi. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik predpisal drugo zdravilo za razjede želodca, zgago ali refluks kisline ali priporočil, kako in kdaj naj zdravilo vzamete.

- Če jemljete **varfarin ali druga podobna zdravila**, ki se imenujejo antagonisti vitamina K in se uporabljajo za redčenje krvi, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Zdravnik bo morda moral povečati pogostnost krvnih preiskav, s katerimi bo preverjal, kako dobro se vam strjuje kri.
- Zaradi zdravljenja hepatitisa C se delovanje vaših jeter lahko spremeni, kar lahko vpliva na druga zdravila (npr. zdravila za zaviranje imunskega sistema itd.). Zdravnik bo morda moral skrbno spremljati druga zdravila, ki jih jemljete, in po uvedbi zdravila Vosevi prilagoditi njihov odmerek.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, dojite, menite, da bi lahko bili noseči, dojite otroka ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravilo Vosevi se med nosečnostjo ne priporoča. Učinki zdravila Vosevi med nosečnostjo niso znani.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Vosevi ne smete dojiti. Nekatere od učinkovin v zdravilu Vosevi morda prehajajo v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vosevi ne bi smelo vplivati na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

Zdravilo Vosevi vsebuje laktozo

- **Obvestite zdravnika, če ne prenašate (imate intoleranco) laktoze ali drugih sladkorjev.** Zdravilo Vosevi vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Vosevi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek zdravila Vosevi je **ena 400 mg/100 mg/100 mg tableta ali dve 200 mg/50 mg/50 mg tableti enkrat na dan 8 ali 12 tednov.**

Zdravilo Vosevi jemljite, kot vam je predpisal zdravnik.

Tableto(i) pogoltnite celo s hrano. Tablete ne žvečite, drobite ali delite, saj ima zelo grenak okus.

Težave z ledvicami

Povejte zdravniku, če imate **težave z ledvicami** ali ste na **ledvični dializi**, saj zdravila Vosevi niso v celoti testirali pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami.

Težave z jetri

Zdravilo Vosevi se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmernimi ali hudimi težavami z jetri.

Če jemljete antacid, ga vzemite vsaj 4 ure pred zdravilom Vosevi ali najmanj 4 ure po tem.

Če bruhate po uporabi zdravila Vosevi, lahko to vpliva na količino zdravila Vosevi v vaši krvi. Zaradi tega bo morda zdravilo Vosevi slabše delovalo.

- Če bruhate **manj kot 4 ure po** uporabi zdravila Vosevi, vzemite še en odmerek.
- Če bruhate **več kot 4 ure po** uporabi zdravila Vosevi, ne vzemite še enega odmerka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vosevi, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek zdravila Vosevi od priporočenega, lahko pri vas obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane s tem zdravilom (*glejte poglavje 4, Neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite na najbližji oddelek nujne pomoči. Plastenko s tabletami imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vosevi

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če pozabite vzeti odmerek, določite, koliko časa je minilo od takrat, ko ste zdravilo Vosevi nazadnje vzeli:

- **Če se tega spomnite v roku 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Vosevi, morate izpuščeni odmerek vzeti takoj, ko je mogoče. Naslednji odmerek vzemite ob svojem običajnem času.
- **Če je minilo že več kot 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Vosevi, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov blizu skupaj).

Ne prenehajte jemati zdravila Vosevi

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam to naroči vaš zdravnik. Zelo pomembno je, da zaključite polni cikel zdravljenja, saj ima tako zdravilo največ možnosti, da ozdravi vašo okužbo z virusom hepatitisa C.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Nehajte jemati zdravilo Vosevi in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela (angioedem) (*občasni neželeni učinki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*)
- zelo razširjen hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi ter mehurji v ustih, očeh in/ali genitalijah (Stevens-Johnsonov sindrom) (*pogostnost neželenega učinka je neznan*).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo

Zelo pogosti neželeni učinki

(*pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*)

- glavobol
- driska
- občutek slabosti (navzea)

Pogosti neželeni učinki

(*pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*)

- bolečine v trebuhu
- zmanjšan apetit
- bruhanje
- bolečine v mišicah (mialgija)
- nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav delovanja jeter (celokupni bilirubin)
- izpuščaj

Občasni neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- mišični spazmi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vosevi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vosevi

- **Učinkovine so** sofosbuvir, velpatasvir in voksilaprevir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja, 100 mg velpatasvirja in 100 mg voksilaprevirja ali 200 mg sofosbuvirja, 50 mg velpatasvirja in 50 mg voksilaprevirja.
- **Druge sestavine zdravila so**
Jedro tablete:
brezvodni koloidni silicijev dioksid, kopovidon, premrežen natrijev karmelozat (E468), laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza (E460).
Filmska obloga:
črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), makrogol (E1521), polivinilalkohol (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Vosevi in vsebina pakiranja

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmsko obložene tablete so bež tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni in „3“ na drugi strani. Tableta je dolga 20 mm in široka 10 mm.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmsko obložene tablete so bež tablete ovalne oblike, z vtisnjeno oznako „GSI“ na eni in „SVV“ na drugi strani. Tableta je dolga 15 mm in široka 8 mm.

Tablete so pakirane v plastenke z za otroke varno zaporko. Vsaka plastenka vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki ga morate hraniti v plastenki za zaščito tablet. Sušilno sredstvo iz silikagela je v posebni vrečki ali plastenki in ga ne smete pogoltniti.

Na voljo je naslednja velikost pakiranja za filmsko obložene tablete 400 mg/100 mg/100 mg in 200 mg/50 mg/50 mg:

- škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za neintervencijsko naloženo končno poročilo študije varnosti po pridobitvi dovoljenja (PASS, post-authorisation safety study) za zgoraj omenjeno(-a) zdravilo(-a) je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Opazovalna študija in sistematični pregled/metaanaliza nista pokazala povečanega tveganja za ponovitev hepatocelularnega karcinoma pri bolnikih, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili. Zaveza študije DAA-PASS se šteje za izpolnjeno in zadevna zdravila je treba črtati s seznama zdravil pod dodatnim nadzorom.

Upoštevajoč razpoložljive podatke v zvezi s končnim poročilom študije PASS je odbor PRAC zato presodil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za rezultate študije z zgoraj navedenim(-i) zdravilom(-i) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP je zato mnenja, da je treba sapremeniti pogoje dovoljenja (dovoljenj) za promet z zgoraj navedenim(-i) zdravilom(-i).