

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 111 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

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

Pominięta dawka

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vosevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) lub w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) wymagających hemodializy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Do podania doustnego.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z innym DAA podawano jednocześnie z amiodaronem i z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

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

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

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

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

Równoczesne zakażenie HCV i HBV

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

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

Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP

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

Stosowanie z silnymi inhibitorami OATP1B

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

Stosowanie z określonymi przeciwwirusowymi schematami leczenia HIV

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Interakcje farmakokinetyczne

Potencjalny wpływ produktu Vosevi na inne produkty lecznicze

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

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na produkt Vosevi

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

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

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

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

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć ekspozycję na produkt Vosevi w osoczu

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

Interakcje farmakodynamiczne

Pacjenci leczenia antagonistami witaminy K

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

Pacjentki stosujące produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol

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

Interakcje między produktem Vosevi i innymi produktami leczniczymi

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

Tabela 2: Interakcje między produktem Vosevi i innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE KWAŚNOŚĆ SOKU W ŻOŁĄDKU					
<i>Leki zobojętniające kwas solny w żołądku</i>					
np. wodorotlenek glinu lub magnezu; węglan wapnia (Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↓ Welpataswir ↔ Woksylaprewir				Zaleca się, aby między podaniem leku zobojętniającego kwas solny w żołądku i produktu Vosevi upłynęły 4 godziny.
Antagoniści receptora H₂					
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza) ^c Famotydyna podawana równocześnie z produktem Vosevi Cymetydyna ^d Nizatydyna ^d Ranitydyna ^d (Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↔	↔		Antagonistów receptora H ₂ można podawać równocześnie lub naprzemiennie z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej dawek porównywalnych z famotydyną 40 mg dwa razy na dobę.
	Welpataswir	↔	↔		
	Woksylaprewir	↔	↔		
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza) ^c Famotydyna podawana 12 godzin przed produktem Vosevi (Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔		
	Woksylaprewir	↔	↔		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>					
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza) ^c Omeprazol podawany 2 godziny przed produktem Vosevi ^d Lanzoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Ezomeprazol ^d (Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej porównywalnej do 20 mg omeprazolu.
	Welpataswir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Woksylaprewir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza) ^c Omeprazol podawany 4 godziny po produkcji Vosevi (Zwiększenie pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność welpataswiru)	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Woksylaprewir	↔	↔		
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE					
Amiodaron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Wpływ na stężenia amiodaronu, woksylaprewiru, welpataswiru i sofosbuwiru jest nieznan.				Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Vosevi (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoksyna	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↔ Woksylaprewir				Równoczesne podawanie produktu Vosevi z digoksyną może zwiększać stężenie digoksyny. Należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.
Digoksyna (0,25 mg dawka pojedyncza) ^e / welpataswir (100 mg dawka pojedyncza)	Nie badano wpływu ekspozycji na welpataswir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Welpataswir				
(Hamowanie P-gp)	<i>Obserwowane:</i> Digoksyna	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
LEKI PRZECIWKAZRZEPWE					
Eteksylan dabigatranu (75 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg dawka pojedyncza)/ woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	Nie badano wpływu na stężenie sofosbuwiru/welpataswiru/ woksylaprewiru. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir ↔ Woksylaprewir				Podawanie produktu Vosevi razem z eteksylanem dabigatranu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
(Hamowanie P-gp)	<i>Obserwowane:</i> Dabigatran	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoksaban (Hamowanie OATP1B1)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Edoksaban (czynny metabolit) ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir ↔ Woksylaprewir				Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z edoksabanem. Jeżeli konieczne okaże się zastosowanie bezpośredniego inhibitora czynnika Xa, można rozważyć zastosowanie apiksabanu lub rywaroksabanu.
Antagoniści witaminy K (Zmiany czynności wątroby podczas leczenia produktem Vosevi)	Nie zbadano interakcji.				Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K w razie równoczesnego podawania z produktem Vosevi.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE					
Fenytoina Fenobarbital (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir ↓ Woksylaprewir				Stosowanie produktu Vosevi z fenobarbitem i fenytoiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Karbamazepina (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir ↓ Woksylaprewir				Produkt Vosevi jest przeciwwskazany z karbamazepiną (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKI PRZECIWGGRZYBICZE					
Ketokonazol (Hamowanie P-gp i CYP3A)	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↑ Woksylaprewir				Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani ketokonazolu.
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	Nie badano wpływu ekspozycji na ketokonazol. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ketokonazol				
Itrakonazol ^d Pozakonazol ^d Izawukonazol ^d (Hamowanie P-gp i CYP3A)	<i>Obserwowane:</i> Welpataswir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Worykonazol (Hamowanie CYP3A)	Interakcje badano wyłącznie z woksylaprewirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↑ Welpataswir				Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani worykonazolu.
Worykonazol (200 mg dwa razy na dobę)/woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	<i>Obserwowane:</i> Woksylaprewir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE					
Ryfampicyna (dawka pojedyncza) (Hamowanie OATP1B)	Interakcje badano wyłącznie z welpataswirem i woksylaprewirem. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ryfampicyna ↔ Sofosbuwir				Stosowanie produktu Vosevi z ryfampicyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfampicyna (600 mg dawka pojedyncza)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	<i>Obserwowane:</i> Welpataswir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Ryfampicyna (600 mg dawka pojedyncza)/woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	Woksylaprewir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Ryfampicyna (dawka wielokrotna) (Indukcja P-gp i CYP)	Nie badano wpływu ekspozycji na ryfampicynę. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ryfampicyna				
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) ^f	<i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/welpataswir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	Welpataswir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg dawka pojedyncza) ^f	Woksylaprewir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Ryfabutyna Ryfapentyna (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir ↓ Woksylaprewir				Stosowanie produktu Vosevi z ryfabutyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z ryfapentyną (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEŃ HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY					
Fumaran dizoproksylu tenofowiru (Hamowanie P-gp)	Wykazano, że produkt Vosevi zwiększa ekspozycję na tenofowir (inhibitor P-gp). Zwiększenie ekspozycji na tenofowir (AUC oraz C _{max}) wynosiło około 40% podczas równoczesnego leczenia produktem Vosevi i darunawirem/rytonawirem/fumaranem dizoproksylu tenofowiru/emtrycytabiną. Pacjentów otrzymujących fumaran dizoproksylu tenofowiru równocześnie z produktem Vosevi należy monitorować, czy występują u nich działania niepożądane związane z fumaranem dizoproksylu tenofowiru. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktów zawierających fumaran dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).				

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Efawirenz/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (600/200/300 mg raz na dobę) ^g /sofosbuwir/ welpataswir (400/100 mg raz na dobę) ^{f, h} (Indukcja CYP)	Interakcje badano wyłącznie z sofosbuwirem/welpataswirem <i>Oczekiwane:</i> ↓ Woksylaprewir				Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Vosevi z efawirenzem/emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 4.4).
	<i>Obserwowane:</i>				
	Efawirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuwir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Welpataswir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtrycytabina/rylpiwiryna/alafenamid tenofowiru (200/25/25 mg raz na dobę) ⁱ /sofosbuwir/ welpataswir/woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/woksylaprewir (100 mg raz na dobę) ^f	<i>Obserwowane:</i>				Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi ani emtrycytabiny/rylpiwiryny/alafenamidu tenofowiru.
	Rylpiwiryna	↔	↔	↔	
	Sofosbuwir	↔	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	
	Woksylaprewir	↔	↔	↔	
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEŃ HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV					
Atazanawir wzmocniony rytonawirem (300/100 mg dawka pojedyncza)/sofosbuwir/ welpataswir/woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę) ^f (Hamowanie OATP1B, P-gp i CYP3A)	Nie badano wpływu ekspozycji na atazanawir ani rytonawir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Atazanawir ↔ Rytonawir				Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Vosevi i atazanawiru zwiększy stężenie woksylaprewiru. Nie zaleca się podawania produktu Vosevi ze schematami zawierającymi atazanawir.
	<i>Obserwowane;</i>				
	Sofosbuwir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Welpataswir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Woksylaprewir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunawir wzmocniony rytonawirem (800/100 mg raz na dobę)/ emtrycytabina/fumaran dizoprosyłu tenofowiru (200/300 mg raz na dobę) ^{k/} sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/ woksylaprewir (100 mg raz na dobę) ^f (Hamowanie OATP1B, P-gp i CYP3A)	<i>Obserwowane:</i> Darunawir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Vosevi, darunawiru (wzmocnionego rytonawirem) ani emtrycytabiny/fumaranu dizoprosyłu tenofowiru.
	Rytonawir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuwir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Welpataswir	↔	↔	↔	
	Woksylaprewir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
	Lopinawir (Hamowanie OATP1B)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwany:</i> ↔ Lopinawir ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir ↑ Woksylaprewir			

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

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego/możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) ^{a,b}				Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Vosevi
	Substancja czynna	C _{max}	AUC	C _{min}	
PRODUKTY ZIOŁOWE					
Ziele dziurawca zwyczajnego (Indukcja P-gp i CYP)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Sofosbuwir ↓ Welpataswir ↓ Woksylaprewir				Stosowanie produktu Vosevi z ziołem dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA					
Rozuwastatyna	Nie badano wpływu na sofosbuwir, welpataswir ani woksylaprewir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir ↔ Woksylaprewir				Produkt Vosevi jest przeciwwskazany z rozuwastatyną (patrz punkt 4.3).
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/ woksylaprewir (100 mg raz na dobę) ^f (Hamowanie OATP1B i BCRP)	<i>Obserwowane:</i> Rozuwastatyna	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Prawastatyna	Nie badano wpływu na sofosbuwir, welpataswir ani woksylaprewir. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir ↔ Woksylaprewir				Prawastatyna może być podawana z produktem Vosevi w dawce nieprzekraczającej 40 mg prawastatyny
Prawastatyna (40 mg dawka pojedyncza)/sofosbuwir/ welpataswir/ woksylaprewir (400/100/100 mg raz na dobę)/ woksylaprewir (100 mg raz na dobę) ^f (Hamowanie OATP1B)	<i>Obserwowane:</i> Prawastatyna	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Inne statyny (Hamowanie OATP1B)	Nie badano wpływu na atorwastatynę, fluwastatynę, lowastatynę, pitawastatynę ani symwastatynę.				Nie można wykluczyć interakcji z innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie zaleca się równoczesnego stosowania z produktem Vosevi.

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

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

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

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

c. Brak interakcji farmakokinetycznych w dolnym zakresie 70%

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

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

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

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

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

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

k. Podawane jako emtrycytabina i fumaran dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu o stałej dawce.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Sofosbuwir

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

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

Welpataswir

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

Woksylaprewir

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

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

Karmienie piersią

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

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktu Vosevi została oparta na danych z badań klinicznych II i III fazy, w których 1543 pacjentów, którzy otrzymywali sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 8 lub 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, którzy trwale przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,1% dla pacjentów otrzymujących sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 8 tygodni. Żaden z pacjentów otrzymujących sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 12 tygodni nie przerwał trwale leczenia z powodu działań niepożądanych.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 3: Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Vosevi

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy sofosbuwir stosowany w skojarzeniu z innym bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym podawano jednocześnie z amiodaronem i (lub) z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi częstość akcji serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych

Bilirubina całkowita

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która jest konieczna do replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny

(GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W testach biochemicznych GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanej NS5B z HCV genotypów 1b, 2a, 3a i 4a. GS-461203 nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

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

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

Aktywność przeciwwirusowa

Wartości stężenia skutecznego 50% (EC₅₀) sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru przeciwko replikonom pełnej długości lub replikonom chimerycznym kodującym sekwencje proteazy NS5B, NS5A i NS3 ze szczepów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 4. Wartości EC₅₀ sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru przeciwko klinicznym izolatom przedstawiono w tabeli 5.

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

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

Nd.= niedostępne

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

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

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

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

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

f. Dane uzyskane z przejściowo transfekowanych replikonów.

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

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

Nd. = niedostępne

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

Oporność

W hodowli komórkowej

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

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

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

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

Oporność krzyżowa w hodowli komórkowej

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

W badaniach klinicznych

Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA

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

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

Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA

W badaniu POLARIS-2 w grupie leczonej sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem przez 8 tygodni (patrz tabela 12), łącznie 21 z 501 (4%) pacjentów (16 z genotypem 1, 2 z genotypem 2, 2 z genotypem 4 i 1 z genotypem 5) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu nawrotu. Z tych 21 pacjentów, u jednego stwierdzono wirusa, w którym w momencie nieskuteczności leczenia pojawiły się RAV NS5A Q30R i L31M. U żadnego z tych 21 pacjentów w momencie nieskuteczności leczenia nie wystąpiły RAV NI NS3 ani NS5B. W grupie leczonej sofosbuwirem/welpataswirem przez 12 tygodni, 3 z 440 (1%) pacjentów (2 z genotypem 1, 1 z genotypem 4) kwalifikowało się do analizy oporności z powodu nawrotu. Z tych 3 pacjentów, u jednego (33%) stwierdzono wirusa, w którym w momencie nieskuteczności leczenia pojawił się RAV NS5A Y93N. U żadnego z tych 3 pacjentów nie wystąpiły RAV NI NS3 ani NS5B.

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

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

Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA

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

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

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

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

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

Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA

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

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna

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

Tabela 8: Przeprowadzone badania obejmujące produkt Vosevi

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

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

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

Charakterystyka pacjentów	Badania obejmujące pacjentów uprzednio leczonych DAA		Badania obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Mediana wieku (lata), (zakres)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Płeć męska	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Rasa/pochodzenie etniczne</i>				
Czarna/Afroamerykańska	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Biała	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Latynoamerykańskie	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Genotyp 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Genotyp 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Genotyp 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Genotyp 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Genotyp 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Genotyp 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
RNA HCV \geq 800 000 j.m./ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Wyrównana marskość wątroby	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Lokalizacja</i>				
USA	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Inne kraje	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

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

Badania kliniczne pacjentów uprzednio leczonych DAA

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

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

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

	SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni (n = 263)								
	Łącznie (wszystkie GT) ^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)	Łącznie ^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>Wynik u pacjentów bez SVR</i>									
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Nawrót ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Inne ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genotyp (ang. *genotype*)

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

a. Jeden pacjent z nieokreślonym genotypem osiągnął SVR12.

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

c. Dane farmakokinetyczne dotyczące 1 pacjenta z niepowodzeniem wirusologicznym podczas leczenia były zgodne z sytuacją nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Badania kliniczne obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych DAA
Dorośli uprzednio nieleczeni DAA z zakażeniem HCV o genotypie 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 (POLARIS-2)
W tabeli 12 przedstawiono SVR12 z podziałem na genotypy HCV oraz wynik wirusologiczny dla badania POLARIS-2.*

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

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

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

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

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

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

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

Leczenie produktem Vosevi przez 8 tygodni w badaniu POLARIS-2 nie wykazało równoważności (*non-inferiority*) wobec leczenia skojarzeniem sofosbuwiru/welpataswiru przez 12 tygodni przy założonym z góry marginesie -5%. Różnica w zakresie SVR12 wynikała z mniejszego wskaźnika odpowiedzi u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1a i (lub) marskością wątroby. U pacjentów zakażonych genotypem 1a bez marskości wątroby leczonych produktem Vosevi przez 8 tygodni, wynik leczenia był zależny od następujących czynników na początku leczenia: BMI \geq 30 kg/m², RAV Q80K/L/R, IL28B nie-CC, RNA HCV \geq 800 000 j.m./ml. SVR12 wyniosło 98% wśród pacjentów z dwoma lub mniejszą liczbą tych czynników i 81% wśród pacjentów z trzema lub czterema czynnikami. W tabeli 13 przedstawiono SVR12 z podziałem na genotypy HCV i status marskości w badaniu POLARIS-2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Sofosbuwir

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

Welpataswir

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

Woksylaprewir

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

Wpływ pożywienia

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

Dystrybucja

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

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

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

Metabolizm

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

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

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

Eliminacja

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

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg welpataswiru znakowanego izotopem ¹⁴C średni całkowity odzysk radioaktywności izotopu ¹⁴C był większy niż 95%, z czego około 94% i 0,4% było odzyskane odpowiednio w kale i moczu. Niezmieniony welpataswir wydalany jako główny produkt z kałem stanowił średnio 77% podanej dawki, podczas gdy welpataswir monohydroksylowany stanowił 5,9% dawki, a demetylowany welpataswir stanowił 3,0% dawki. Dane te wskazują, że wydalanie niezmiennego leku macierzystego z żółcią jest główną drogą eliminacji welpataswiru. Mediana końcowych okresów półtrwania welpataswiru po podaniu produktu Vosevi wynosiła około 17 godzin.

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

Liniowość lub nieliniowość

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

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

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

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

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

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

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Rasa i płeć

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru. W przypadku

pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($eGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), AUC_{0-inf} dla sofosbuwiru było odpowiednio o 61%, 107% i 171% większe w przypadku łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek, podczas gdy AUC_{0-inf} dla GS-331007 było odpowiednio o 55%, 88% i 451% większe. U pacjentów z ESRD, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, AUC_{0-inf} dla sofosbuwiru było o 28% większe w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę przed hemodializą wobec o 60% większego w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę po hemodializie. AUC_{0-inf} dla GS-331007 u pacjentów z ESRD, którym podawano sofosbuwir 1 godzinę przed hemodializą lub 1 godzinę po hemodializie było odpowiednio co najmniej 10-krotnie i 20-krotnie większe. GS-331007 jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru 18% podanej dawki sofosbuwiru było usuwane podczas 4-godzinnej hemodializy (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę welpataswiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg welpataswiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$ według wzoru Cockcrofta-Gaulta). W odniesieniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek AUC_{inf} dla welpataswiru było o 50% większe u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę woksylaprewiru badano przy dawce pojedynczej 100 mg woksylaprewiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$ według wzoru Cockcrofta-Gaulta). W odniesieniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, AUC_{inf} woksylaprewiru było o 71% większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Masa ciała

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Sofosbuwir

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

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

Welpataswir

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

Welpataswir nie był rakotwórczy w 26-tygodniowym badaniu na transgenicznym szczurze przy ekspozycji do 67-krotnie większej niż ekspozycja u ludzi. Badanie nad rakotwórczością na szczurach jest w toku.

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

Woksylaprewir

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

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego woksylaprewiru.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1223/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD miesiąc RRRR

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

Opis	Termin
<u>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS):</u> W celu oceny częstości nawrotów raka wątrobowokomórkowego związanych ze stosowaniem produktu Vosevi, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi prospektywne badanie bezpieczeństwa i przedłoży jego wyniki przy zastosowaniu danych pochodzących z kohorty ściśle wyznaczonej grupy pacjentów w oparciu o ustalony protokół. Końcowy raport z badania zostanie dostarczony do:	Q2 2021

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1223/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vosevi [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vosevi

Kiedy nie przyjmować leku Vosevi

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

→ Jeśli powyższy punkt dotyczy pacjenta, **nie należy przyjmować leku Vosevi i należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.**
- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**
 - **ryfampicyna i ryfabutyna** (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń, w tym gruźlicy);
 - **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum* - lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
 - **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane w leczeniu padaczki i zapobieganiu napadom drgawkowym)
 - **rozuwastatyna** (lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu we krwi lub zmniejszenia ryzyka pewnych zdarzeń dotyczących układu krążenia);

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy skonsultować się z lekarzem, jeżeli pacjent:

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

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

- pacjent aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia).

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

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

Badania krwi

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

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Vosevi a inne leki

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

W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

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

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

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

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

- **Należy uzyskać poradę od lekarza lub farmaceuty**, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu **wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu żołądkowo-przelykowego**, gdyż mogą one zmniejszać ilość welpataswiru we krwi. Należą do nich:
 - Leki zobojętniające kwas solny w żołądku (takie jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia). Należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku Vosevi.
 - Inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i ezomeprazol). Jeżeli pacjent wymaga podania dużych dawek tych leków, lekarz zamiast tego leku może podać inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku.
 - Antagoniści receptora H₂ (jak famotydyna, cymetydyna, nizatydyna lub ranitydyna). Jeżeli pacjent wymaga podania dużych dawek tych leków, lekarz zamiast tego leku może podać inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku.

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

- **Należy uzyskać poradę od lekarza lub farmaceuty**, jeśli pacjent przyjmuje **warfarynę lub inne podobne leki** zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Vosevi zawiera laktozę.

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

3. Jak przyjmować lek Vosevi

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

Zalecana dawka

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vosevi

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

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

Pominięcie przyjęcia leku Vosevi

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

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

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

Nie przerywać przyjmowania leku Vosevi

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

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

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

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

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- skurcze mięśni,
- wysypka

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Vosevi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vosevi

- **Substancjami czynnymi leku są** sofosbuwir, welpataswir i woksylaprewir. Każda tabletką powlekana zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru i 100 mg woksylaprewiru.
- **Pozostałe składniki leku to:**
Rdzeń tabletki:
Krzemionka koloidalna bezwodna, kopowidon, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka:
Żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol, alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Vosevi i co zawiera opakowanie

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

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

Dostępna jest następująca wielkość opakowania:

- Pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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 International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

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

Malta

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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 International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Data ostatniej aktualizacji ulotki

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