

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg филмирани таблетки

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир (sofosbuvir), 100 mg велпатасвир (velpatasvir) и 100 mg воксилапревир (voxilaprevir).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 111 mg лактоза (като монохидрат).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg софосбувир (sofosbuvir), 50 mg велпатасвир (velpatasvir) и 50 mg воксилапревир (voxilaprevir).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 55 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg филмирани таблетки

Бежова, с форма на капсула, филмирана таблетка с размери 10 mm x 20 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „3“ от другата.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки

Бежова, с овална форма, филмирана таблетка с размери 8 mm x 15 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „SVV“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vosevi е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при пациенти на възраст 12 и повече години и тегло най-малко 30 kg (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vosevi трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с инфекция с HCV.

Дозировка

Препоръчителната доза Vosevi при пациенти на възраст 12 и повече години и тегло най-малко 30 kg е една 400 mg/100 mg/100 mg таблетка или две 200 mg/50 mg/50 mg таблетки, приемани перорално, веднъж дневно, с храна (вж. точка 5.2).

Препоръчителната продължителност на лечението, приложима за всички HCV генотипове, е посочена в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението за Vosevi за всички HCV генотипове **при пациенти на възраст 12 и повече години и тегло най-малко 30 kg**

| Популация пациенти | Продължителност на лечението |
|---|--|
| Нелекувани преди с DAA пациенти без цироза | 8 седмици |
| Нелекувани преди с DAA пациенти с компенсирана цироза | 12 седмици 8 седмици могат да се обмислят при пациенти, инфектирани с генотип 3 (вж. точка 5.1) |
| Пациенти, лекувани преди с DAA,* без цироза или или с компенсирана цироза | 12 седмици |

DAA: директно действащо антивирусно средство

* В клинични проучвания пациентите, лекуваните преди с DAA, са с експозиция на комбинирани схеми, съдържащи което и да е от следните: даклатасвир, дазабувир, елбасвир, гразопревир, ледипасвир, омбитасвир, паритапревир, софосбувир, велпатасвир, воксилапревир (приложени със софосбувир и велпатасвир за по-малко от 12 седмици)

Пропусната доза

Ако се пропусне доза Vosevi и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат таблетката(ите) възможно най-скоро и след това да приемат следващата доза в обичайното време. Ако са изминали повече от 18 часа, пациентите трябва да бъдат инструктирани да изчакаат и да приемат следващата доза Vosevi в обичайното време. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза Vosevi.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че в случай на повръщане в рамките на 4 часа от приема на дозата трябва да се приеме допълнителна доза Vosevi. Ако повръщането се появи след повече от 4 часа след приема, не е необходима допълнителна доза Vosevi (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата Vosevi при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа. Vosevi не е проучван при пациенти с ТБН, налагаща диализа. Vosevi може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Vosevi при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh-Turcotte [CPT]). Vosevi не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (клас В или С по CPT) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vosevi при деца на възраст под 12 години и тегло под 30 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката(ите) цяла(ели), с храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираната таблетка да не се дъвче или разтрошава, поради горчивия ѝ вкус.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които са силни индуктори на Р-гликопротеина (Р-gp) и/или силни индуктори на цитохром Р450 (СYP) (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба на розувастатин или дабигатран етексилат (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба на лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са животозастрашаващи случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир в комбинация с амиодарон. Брадикардия обикновено възниква в рамките на часове до дни, но са наблюдавани случаи с по-дълго време до появата ѝ, предимно до 2 седмици след започване на лечение за HCV.

Амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Vosevi, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказни.

Ако съпътстващото приложение на амиодарон се счита за необходимо се препоръчва пациентите да бъдат подложени на проследяване на сърдечната функция в болнична среда за първите 48 часа на едновременно приложение, след което сърдечната честота трябва ежедневно да се наблюдава амбулаторно или самостоятелно в продължение поне на първите 2 седмици от лечението.

Поради дългия полуживот на амиодарон при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Vosevi, също трябва да се проследява сърдечната функция, както е посочено по-горе.

Всички пациенти с едновременен или скорошен прием на амиодарон трябва да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Коинфекция с HCV/HBV

Липсват данни за употребата на Vosevi при коинфектирани пациенти с HCV/вируса на хепатит В (HBV). По време или след лечението с ДАА се съобщава за случаи на реактивация на HBV, някои от които с летален изход. Преди започване на лечението трябва да се извършва скрининг за HBV при всички пациенти. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и поради това трябва да се извършва проследяване и лечение съгласно настоящите клинични указания.

Бъбречно увреждане

Данните за безопасност са ограничени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) и ТБН, налагаща хемодиализа. Vosevi може да се използва при тези пациенти без коригиране на дозата, когато не са налични други подходящи възможности за лечение (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Vosevi при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по СРТ). Vosevi не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (клас В или С по СРТ) (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробна трансплантация

Безопасността и ефикасността на Vosevi при лечение на инфекция с HCV при пациенти след чернодробна трансплантация не са оценени. Лечението с Vosevi в съответствие с препоръчаната дозировка (вж. точка 4.2) трябва да се базира на оценка на потенциалните ползи и рискове за всеки отделен пациент.

Употреба с умерени индуктори на Р-гр и СУР

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на Р-гр и/или СУР (напр. ефавиренц, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), може да намалят плазмените концентрации на софосбувир, велпатасвир и/или воксилапревир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Vosevi. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Vosevi не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Употреба със силни инхибитори на ОАТР1В

Лекарствени продукти, които са силни инхибитори на ОАТР1В (напр. циклоспорин), може да увеличат значително плазмените концентрации на воксилапревир, а безопасността на това увеличение не е установена. Едновременното приложение на силни ОАТР1В инхибитори с Vosevi не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Употреба с някои антиретровирусни схеми за лечение на HIV

Доказано е, че Vosevi увеличава експозицията на тенофовир, когато се използва съвместно със схема за лечение на HIV, съдържаща тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Vosevi и фармакокинетичен енхансер не е установена. Възможните рискове и ползи, свързани със съвместното приложение на Vosevi с комбинираната таблетка с фиксирани дози, съдържаща елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир дизопроксил фумарат, прилагани в комбинация с усилен HIV протеазен инхибитор (напр. дарунавир), трябва да се преценят, особено при пациенти с увеличен риск от бъбречна дисфункция. Пациенти, получаващи Vosevi съпътстващо с елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или с тенофовир

дизопроксил фумарат и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на тенофовир дизопроксил фумарат, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция.

Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение за HCV инфекция с директно действащо антивирусно средство/DAA при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с DAA, трябва да се наблюдават внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарства – да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с DAA.

Помощни вещества

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Vosevi съдържа софосбувир, велпатасвир и воксилапревир, всякакви взаимодействия, установени с тези активни вещества поотделно, може да се развият с Vosevi.

Фармакокинетични взаимодействия

Възможност Vosevi да повлияе действието на други лекарствени продукти

Велпатасвир и воксилапревир са инхибитори на лекарствените транспортери P-gp, протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), полипептида, транспортиращ органични аниони (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на Vosevi с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да увеличи експозицията на такива лекарствени продукти. Лекарствените продукти, които са чувствителни субстрати на тези транспортери, и при които повишените плазмени нива са свързани със сериозни събития, са противопоказани (вж. таблица 2). Дабигатран етексилат (P-gp субстрат) и розувастатин (OATP1B и BCRP субстрат) са противопоказани (вж. точка 4.3 и таблица 2).

Възможност други лекарствени продукти да повлияят действието на Vosevi

Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир са субстрати на лекарствените транспортери P-gp и BCRP. Велпатасвир и воксилапревир са субстрати на лекарствените транспортери OATP1B1 и OATP1B3. *In vitro* е наблюдаван бавен метаболзъм на велпатасвир главно чрез CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 и на воксилапревир главно чрез CYP3A4.

Лекарствени продукти, които може да намалят плазмената експозиция на Vosevi

Лекарствени продукти, които са силни индуктори на P-gp и/или на CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин и жълт кантарион), може да намалят плазмените концентрации на софосбувир, велпатасвир и/или воксилапревир, което може да доведе до понижен терапевтичен ефект на Vosevi. Употребата на такива лекарствени продукти с Vosevi е противопоказно (вж. точка 4.3 и таблица 2).

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-gp и/или CYP (напр. ефавиренц, модафинил, окскарбазепин или рифапентин), може да намалят плазмените концентрации на софосбувир, велпатасвир и/или воксилапревир, което може да доведе до понижен терапевтичен

ефект на Vosevi. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с Vosevi не се препоръчва (вж. точка 4.4 и таблица 2).

Лекарствени продукти, които може да увеличат плазмената експозиция на Vosevi

Едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират P-gp или BCRP, може да увеличи плазмените концентрации на софосбувир, велпатасвир или воксилапревир. Лекарствени продукти, които инхибират OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 или CYP3A4, може да увеличат плазмените концентрации на велпатасвир или воксилапревир. Употребата на силни инхибитори на OATP1B (напр. циклоспорин) с Vosevi не се препоръчва (вж. точка 4.4 и таблица 2). Не се очакват клинично значими взаимодействия на лекарствени продукти с Vosevi, медиирани от инхибитори на P-gp, BCRP, и CYP. Vosevi може да се прилага едновременно с инхибитори на P-gp, BCRP, и CYP.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Vosevi, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Влияние на лечението с ДДАС върху лекарства, които се метаболизират в черния дроб

Фармакокинетиката на лекарствата, които се метаболизират в черния дроб (напр. имunosупресиращи средства, като инхибитори на калциневрин), може да бъде повлияна от промени в чернодробната функция по време на лечение с ДДАС, свързани с изчистване на HCV вируса.

Пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, може да повиши риска от повишения на аланин аминотрансфераза (ALT) и е противопоказано (вж. точка 4.3 и таблица 2).

Взаимодействия между Vosevi и други лекарствени продукти

Таблица 2 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на взаимодействие). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, неговите компоненти (софосбувир, велпатасвир и/или воксилапревир), или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се проявят при употреба на Vosevi. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 2: Взаимодействия между Vosevi и други лекарствени продукти

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|--|--|------------------|-----|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА | | | | | |
| <i>Антиацидни средства</i> | | | | | |
| напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат (повишението на стомашното рН намалява разтворимостта на велпатасвир) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↓ Велпатасвир ↔ Воксилапревир | | | | Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приема на Vosevi и на антиацидното средство. |
| <i>H₂-рецепторни антагонисти</i> | | | | | |
| Фамотидин (40 mg единична доза + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg единична доза) ^в Едновременно приложение на фамотидин и Vosevi Циметидин ^г Низатидин ^г Ранитидин ^г (повишението на стомашното рН намалява разтворимостта на велпатасвир) | <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | ↔ | ↔ | | Възможно е H ₂ -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Vosevi при доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно. |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | | |
| | Воксилапревир | ↔ | ↔ | | |
| Фамотидин (40 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg единична доза) ^в Прием на фамотидин 12 часа преди Vosevi (повишението на стомашното рН намалява разтворимостта на велпатасвир) | <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | ↔ | ↔ | | |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | | |
| | Воксилапревир | ↔ | ↔ | | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|--|--|---------------------------|---------------------------|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Инхибитори на протонната помпа | | | | | |
| Омепразол (20 mg веднъж дневно) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg единична доза) ^в | <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | ↓ 0,77 (0,65, 0,91) | ↓ 0,73 (0,67, 0,79) | | Инхибитори на протонната помпа може да се прилагат с Vosevi при доза, която не превишава дози, сравними с омепразол 20 mg. |
| Омепразол, приложен 2 часа преди Vosevi | Велпатасвир | ↓ 0,43 (0,38, 0,49) | ↓ 0,46 (0,41, 0,52) | | |
| Лансопризол ^г Рабепразол ^г Пантопризол ^г Езомепразол ^г (повишението на стомашното рН намалява разтворимостта на велпатасвир) | Воксилапревир | ↓ 0,76 (0,69, 0,85) | ↔ | | |
| Омепразол (20 mg веднъж дневно) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg единична доза) ^в | <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | ↔ | ↔ | | |
| Прием на омепразол 4 часа след Vosevi | Велпатасвир | ↓ 0,49 (0,43, 0,55) | ↓ 0,49 (0,43, 0,55) | | |
| (повишението на стомашното рН намалява разтворимостта на велпатасвир) | Воксилапревир | ↔ | ↔ | | |
| АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА | | | | | |
| Амиодарон | Не е известен ефектът върху концентрациите на амиодарон, воксилапревир, велпатасвир и софосбувир. | | | | Едновременното приложение на амиодарон със схема на лечение, съдържаща софосбувир, може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия. Да се използва само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Vosevi (вж. точки 4.4 и 4.8). |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Дигоксин | Проучено е взаимодействие само с велпатасвир. <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↔ Воксилапревир | | | | Едновременното приложение на Vosevi с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксин. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин. |
| Дигоксин (0,25 mg единична доза) ^d + велпатасвир (100 mg единична доза) (инхибиране на P-gp) | Ефектът върху експозицията на велпатасвир не е проучен <i>Очаквано:</i> ↔ Велпатасвир <i>Наблюдавано:</i> Дигоксин | | | | |
| | | ↑ 1,88 (1,71, 2,08) | ↑ 1,34 (1,13, 1,60) | | |
| АНТИКОАГУЛАНТИ | | | | | |
| Дабигатран етексилат (75 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg единична доза) + воксилапревир (100 mg единична доза) ^e (инхибиране на P-gp) | Ефектът върху концентрациите на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир не е проучен <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↔ Воксилапревир <i>Наблюдавано:</i> Дабигатран | | | | Vosevi е противопоказан с дабигатран етексилат (вж. точка 4.3) |
| | | ↑ 2,87 (2,61, 3,15) | ↑ 2,61 (2,41, 2,82) | | |
| Едоксабан (инхибиране на OATP1B1) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↑ Едоксабан (активен метаболит) ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↔ Воксилапревир | | | | Едновременното приложение на Vosevi с едоксабан не се препоръчва. Ако употребата на директен Ха инхибитор се счита за необходима, може да се обмислят апиксабан или ривароксабан. |
| Антагонисти на витамин К (Чернодробната функция се променя по време на лечението с Vosevi). | Взаимодействието не е проучено. | | | | При едновременно приложение на Vosevi с всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|---|--|-------------------------|-----|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| АНТИКОНВУЛСАНТИ | | | | | |
| Фенитоин Фенобарбитал (индуциране на P-гр и CYP) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир ↓ Воксилапревир | | | | Vosevi е противопоказан с фенобарбитал и фенитоин (вж. точка 4.3). |
| Карбамазепин (индуциране на P-гр и CYP) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↓ Велпатасвир ↓ Воксилапревир <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | | | | Vosevi е противопоказан с карбамазепин (вж. точка 4.3). |
| | ↓ | ↓ | | | |
| | 0,52 (0,43, 0,62) | 0,52 (0,46, 0,59) | | | |
| ПРОТИВОГЪБИЧНИ | | | | | |
| Кетоконазол (Инхибиране на P-гр и CYP3A) | Проучено е взаимодействие само с велпатасвир <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↑ Воксилапревир | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или кетоконазол. |
| Кетоконазол (200 mg два пъти дневно) + велпатасвир (100 mg единична доза) ^с Итраконазол ^г Позаконазол ^г Изавуконазол ^г (инхибиране на P-гр и CYP3A) | Ефектът върху експозицията на кетоконазол не е проучен. <i>Очаквано:</i> ↔ Кетоконазол <i>Наблюдавано:</i> Велпатасвир | | | | |
| | ↑ | ↑ | | | |
| | 1,29 (1,02, 1,64) | 1,71 (1,35, 2,18) | | | |
| Вориконазол (инхибиране на CYP3A) | Проучено е взаимодействието само с воксилапревир. <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↑ Велпатасвир | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или вориконазол. |
| Вориконазол (200 mg два пъти дневно) + воксилапревир (100 mg единична доза) ^с | <i>Наблюдавано:</i> Воксилапревир | | | | |
| | ↔ | ↑ | | | |
| | | 1,84 (1,66, 2,03) | | | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|---|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА | | | | | |
| Рифампицин (единична доза) (инхибиране на OATP1B) | Взаимодействието е проучено само с велпатасвир и воксилапревир. <i>Очаквано:</i> ↔ Рифампицин ↔ Софосбувир | | | | Vosevi е противопоказан с рифампицин (вж. точка 4.3). |
| Рифампицин (600 mg единична доза) + велпатасвир (100 mg единична доза) ^c | <i>Наблюдавано:</i> Велпатасвир | ↑ 1,28 (1,05, 1,56) | ↑ 1,46 (1,17, 1,83) | | |
| Рифампицин (600 mg единична доза) + воксилапревир (100 mg единична доза) ^c | Воксилапревир | ↑ 11,10 (8,23, 14,98) | ↑ 7,91 (6,20, 10,09) | | |
| Рифампицин (многократни дози) (индуциране на P-гр и CYP) | Ефектът върху експозицията на рифампицин не е проучен. <i>Очаквано:</i> ↔ Рифампицин | | | | |
| Рифампицин (600 mg веднъж дневно) + софосбувир (400 mg единична доза) ^c | <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | ↓ 0,23 (0,19, 0,29) | ↓ 0,28 (0,24, 0,32) | | |
| Рифампицин (600 mg веднъж дневно) + велпатасвир (100 mg единична доза) ^c | Велпатасвир | ↓ 0,29 (0,23, 0,37) | ↓ 0,18 (0,15, 0,22) | | |
| Рифампицин (600 mg веднъж дневно) + воксилапревир (100 mg единична доза) ^c | Воксилапревир | ↔ | ↓ 0,27 (0,23, 0,31) | | |
| Рифабутин (индуциране на P-гр и CYP) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↓ Велпатасвир ↓ Воксилапревир <i>Наблюдавано:</i> Софосбувир | | | | Vosevi е противопоказан с рифабутин (вж. точка 4.3). |
| | | ↓ 0,64 (0,53, 0,77) | ↓ 0,76 (0,63, 0,91) | | |
| Рифапентин (индуциране на P-гр и CYP) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир ↓ Воксилапревир | | | | Едновременното приложение на Vosevi с рифапентин не се препоръчва (вж. точка 4.4). |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| <i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА</i> | | | | | |
| Тенофовир дизопроксил фумарат (инхибиране на P-гр) | Доказано е, че Vosevi увеличава експозицията на тенофовир (инхибиране на P-гр). Наблюдава се повишаване на експозицията на тенофовир (AUC и C _{max}) от около 40% по време на едновременно лечение с Vosevi и дарунавир + ритонавир + тенофовир дизопроксил фумарат/емтрицитабин. Пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил фумарат и Vosevi съпътстващо, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир дизопроксил фумарат нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция. (вж. точка 4.4). | | | | |
| Ефавиренц/емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (600/200/300 mg/веднъж дневно) ^ж + софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{е, з} (индуциране на CYPs) | Взаимодействието е проучено само със софосбувир/велпатасвир <i>Очаквано:</i> ↓ Воксилапревир | | | | Едновременното приложение на Vosevi с ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчва (вж. точка 4.4). |
| | <i>Наблюдавано:</i> | | | | |
| | Ефавиренц | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Софосбувир | ↑ 1,38 (1,14, 1,67) | ↔ | | |
| Велпатасвир | ↓ 0,53 (0,43, 0,64) | ↓ 0,47 (0,39, 0,57) | ↓ 0,43 (0,36, 0,52) | | |
| Емтрицитабин/рилпивирин/ тенофовир алафенамид (200/25/25 mg/веднъж дневно) ^и + софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400/100/100 mg веднъж дневно) + воксилапревир (100 mg веднъж дневно) ^е | <i>Наблюдавано:</i> | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир алафенамид |
| | Рилпивирин | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Софосбувир | ↔ | ↔ | | |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ | |
| Воксилапревир | ↔ | ↔ | ↔ | | |
| <i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i> | | | | | |
| Атазанавир, усилен с ритонавир (300 + 100 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400/100/100 mg единична доза) ^е (инхибиране на OATP1B, P-гр и CYP3A) | Ефектът върху експозицията на атазанавир и ритонавир не е проучен. <i>Очаквано:</i> ↔ Атазанавир ↔ Ритонавир | | | | Очаква се едновременното приложение на Vosevi с атазанавир да повиши концентрацията на воксилапревир. Едновременното приложение на Vosevi с лечебни схеми, съдържащи атазанавир, не се препоръчва. |
| | <i>Наблюдавано:</i> | | | | |
| | Софосбувир | ↑ 1,29 (1,09, 1,52) | ↑ 1,40 (1,25, 1,57) | | |
| | Велпатасвир | ↑ 1,29 (1,07, 1,56) | ↑ 1,93 (1,58, 2,36) | | |
| Воксилапревир | ↑ 4,42 (3,65, 5,35) | ↑ 4,31 (3,76, 4,93) | | | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|---|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Дарунавир , усилен с ритонавир (800 mg + 100 mg веднъж дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно) ⁱⁱ + софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (400/100/100 mg веднъж дневно) + воксилапревир (100 mg веднъж дневно) ^c (инхибиране на OATP1B, P-гр и CYP3A) | <i>Наблюдавано:</i> Дарунавир | ↔ | ↔ | ↓ 0,66 (0,58, 0,74) | Не се налага корекция на дозата на Vosevi, дарунавир (усилен с ритонавир) или емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат. |
| | Ритонавир | ↑ 1,60 (1,47, 1,75) | ↑ 1,45 (1,35, 1,57) | ↔ | |
| | Софосбувир | ↓ 0,70 (0,62, 0,78) | ↔ | | |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Воксилапревир | ↑ 1,72 (1,51, 1,97) | ↑ 2,43 (2,15, 2,75) | ↑ 4,00 (3,44, 4,65) | |
| Лопинавир (инхибиране на OATP1B) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Лопинавир ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↑ Воксилапревир | | | | Едновременното приложение на Vosevi с лечебни схеми, съдържащи лопинавир, не се препоръчва. |
| <i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i> | | | | | |
| Ралтегравир (400 mg два пъти дневно) ^k + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (200/300 mg веднъж дневно) ⁱⁱ + софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^{e,3} | Взаимодействието е проучено само със софосбувир/велпатасвир <i>Очаквано:</i> ↔ Воксилапревир | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi, ралтегравир или емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат. |
| | <i>Наблюдавано:</i> Ралтегравир | ↔ | ↔ | ↓ 0,79 (0,42, 1,48) | |
| | Софосбувир | ↔ | ↔ | | |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат (150/150/200 mg/10 mg веднъж дневно)¹ + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg веднъж дневно)⁺ воксилапревир (100 mg веднъж дневно)^с (инхибиране на OATP1B, P-gp/BCRP и CYP3A) | <i>Наблюдавано:</i> Елвитегравир | ↔ | ↔ | ↑ 1,32 (1,17, 1,49) | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид фумарат. |
| | Кобицистат | ↔ | ↑ 1,50 (1,44, 1,58) | ↑ 3,50 (3,01, 4,07) | |
| | Тенофовир | ↓ 0,79 (0,68, 0,92) | ↔ | | |
| | Софосбувир | ↑ 1,27 (1,09, 1,48) | ↔ | | |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↑ 1,46 (1,30, 1,64) | |
| | Воксилапревир | ↑ 1,92 (1,63, 2,26) | ↑ 2,71 (2,30, 3,19) | ↑ 4,50 (3,68, 5,50) | |
| Долутегравир (50 mg веднъж дневно) + софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ³ | Взаимодействието е проучено само със софосбувир/велпатасвир <i>Очаквано:</i> ↔ Воксилапревир | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или долутегравир. |
| | <i>Наблюдавано:</i> Долутегравир | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Софосбувир | ↔ | ↔ | | |
| | Велпатасвир | ↔ | ↔ | ↔ | |
| РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ | | | | | |
| Жълт кантарион (индуциране на P-gp и CYP) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир ↓ Воксилапревир | | | | Vosevi е противопоказан с жълт кантарион (вж. точка 4.3). |
| HMG-CoA РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ | | | | | |
| Аторвастатин | Взаимодействието е проучено само със софосбувир/велпатасвир. <i>Очаквано:</i> ↔ Воксилапревир | | | | Аторвастатин може да се прилага с Vosevi в доза, която не превишава аторвастатин 20 mg. |
| Аторвастатин (40 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир (400/100 mg веднъж дневно) ^с | <i>Наблюдавано:</i> Аторвастатин | ↑ 1,7 (1,5, 1,9) | ↑ 1,5 (1,5, 1,6) | | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Розувастатин | Ефектът върху софосбувир, велпатасвир и воксилапревир не е проучен. <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↔ Вксилапревир | | | | Vosevi е противопоказан с розувастатин (вж. точка 4.3). |
| Розувастатин (10 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg веднъж дневно) + воксилапревир (100 mg веднъж дневно) ^c (инхибиране на OATP1B и BCRP) | <i>Наблюдавано:</i> Розувастатин | ↑ 18,9 (16,2, 22,0) | ↑ 7,4 (6,7, 8,2) | | |
| Правастатин | Ефектът върху софосбувир, велпатасвир и воксилапревир не е проучен. <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↔ Воксилапревир | | | | Правастатин може да се прилага с Vosevi в доза, която не превишава правастатин 40 mg. |
| Правастатин (40 mg единична доза) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg веднъж дневно) + воксилапревир (100 mg веднъж дневно) ^c (инхибиране на OATP1B) | <i>Наблюдавано:</i> Правастатин | ↑ 1,89 (1,53, 2,34) | ↑ 2,16 (1,79, 2,60) | | |
| Други статини (инхибиране на OATP1B) | Ефектът върху флувастатин, ловастатин, питавастатин и симвастатин не е проучен. | | | | Не могат да бъдат изключени взаимодействия с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Едновременното приложение с Vosevi не се препоръчва. |
| НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ | | | | | |
| Метадон | Взаимодействието е проучено само със софосбувир <i>Очаквано:</i> ↔ Велпатасвир ↔ Воксилапревир | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или метадон. |
| Метадон (Поддържаща терапия с метадон [30 до 130 mg дневно]) + софосбувир (400 mg веднъж дневно) ^c | <i>Наблюдавано:</i> R-метадон | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | S-метадон | ↔ | ↔ | ↔ | |
| Софосбувир | ↔ | | ↑ 1,30 (1,00, 1,69) | | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{a,b} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ИМУНОСУПРЕСОРИ | | | | | |
| Циклоспорин (600 mg единична доза) ^c + софосбувир (400 mg единична доза) (инхибиране на OATP1B или P-gp или BCRP) | Наблюдавано: Циклоспорин | ↔ | ↔ | | Едновременното приложение на Vosevi с циклоспорин не се препоръчва (вж. точка 4.4). |
| | Софосбувир | ↑ 2,54 (1,87, 3,45) | ↑ 4,53 (3,26, 6,30) | | |
| Циклоспорин (600 mg единична доза) ^d + велпатасвир (100 mg единична доза) ^e | Циклоспорин | ↔ | ↓ 0,88 (0,78, 1,0) | | |
| | Велпатасвир | ↑ 1,56 (1,22, 2,01) | ↑ 2,03 (1,51, 2,71) | | |
| Циклоспорин (600 mg единична доза) ^d + воксилапревир (100 mg единична доза) ^e | Циклоспорин | ↔ | ↔ | | |
| | Воксилапревир | ↑ 19,0 (14,1, 25,6) | ↑ 9,4 (7,4, 12,0) | | |
| Такролимус | Ефектът върху експозицията на велпатасвир или воксилапревир не е проучен. <i>Очаквано:</i> ↔ Велпатасвир ↔ Воксилапревир | | | | Не се налага корекция на дозата на Vosevi или такролимус при започване на едновременно приложение. След това може да е необходимо внимателно проследяване и потенциална корекция на дозата такролимус. |
| Такролимус (5 mg единична доза) ^d + софосбувир (400 mg единична доза) ^e | Наблюдавано: Такролимус | ↓ 0,73 (0,59, 0,90) | ↑ 1,09 (0,84, 1,40) | | |
| | Софосбувир | ↓ 0,97 (0,65, 1,43) | ↑ 1,13 (0,81, 1,57) | | |
| ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ | | | | | |
| Норгестимат/етинилестрадиол (норгестимат 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/етинилестрадиол 0,025 mg) + софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400/100/100 mg веднъж дневно) + воксилапревир (100 mg веднъж дневно) ^e | Наблюдавано: Норелгестро-мин | ↔ | ↔ | ↔ | Vosevi е противопоказан с лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол (вж. точка 4.3). Трябва да се обсъдят алтернативни контрацептивни методи (напр. контрацепция само с прогестин или нехормонални методи). |
| | Норгестрел | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Етинилестрадиол | ↔ | ↔ | ↔ | |

| Лекарствени продукти по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие | Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) ^{а,б} | | | | Препоръки относно едновременно приложение с Vosevi |
|---|--|------------------|-----|---|--|
| | Активно | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| СТИМУЛАНТИ | | | | | |
| Модафинил (индуциране на P-гр и CYPs) | Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Модафинил ↓ Софосбувир ↓ Велпатасвир ↓ Воксилапревир | | | Едновременното приложение на Vosevi с модафинил не се препоръчва (вж. точка 4.4). | |

- Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с изпитваните лекарства самостоятелно или с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.
- Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.
- Липса на фармакокинетични взаимодействия в ниския интервал 70%.
- Това са лекарствени продукти от един клас, при които могат да се предвидят сходни взаимодействия.
- Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80 – 125%.
- Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70 – 143%.
- Приложен като комбинация с фиксирани дози на ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопростил фумарат.
- Приложен като комбинация с фиксирани дози софосбувир, велпатасвир.
- Приложен като комбинация с фиксирани дози на емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир алафенамид.
- Приложен като комбинация с фиксирани дози на емтрицитабин, тенофовир дизопростил фумарат.
- Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 50 – 200%.
- Приложен като комбинация с фиксирани дози на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на софосбувир, велпатасвир, воксилапревир или Vosevi при бременни жени.

Софосбувир

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Не е било възможно да се оценят напълно границите на постигнатата експозиция на софосбувир при плъхове в сравнение с тази при хора при препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

Велпатасвир

Проучванията при животни показват възможна връзка с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Воксилапревир

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка Vosevi не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали софосбувир, метаболитите на софосбувир, велпатасвир или воксилапревир се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на велпатасвир и метаболити на софосбувир в млякото. При приложение на плъхове с лактация, воксилапревир се открива в плазмата на малките.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Поради това Vosevi не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Vosevi върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на софосбувир, велпатасвир или воксилапревир върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vosevi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В клинични проучвания фаза 2 и 3 делът на пациентите, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции е 0, 1% за пациентите, получавали софосбувир/велпатасвир/воксилапревир в продължение на 8 седмици. Няма пациенти на лечение със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир в продължение на 12 седмици, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции, в основните клинични проучвания фаза 2 и 3.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции за Vosevi се основава на данните за безопасност от клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Всички нежелани реакции са представени в таблица 3. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите са дефинирани, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или много редки ($< 1/10000$).

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани при Vosevi

| Честота | Нежелани лекарствени реакции |
|---|--|
| <i>Нарушения на нервната система:</i> | |
| Много чести | главоболие |
| <i>Стомашно-чревни нарушения:</i> | |
| Много чести | диария, гадене |
| Чести | коремна болка, намален апетит, повръщане |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i> | |
| Чести | обрив |
| Нечести | ангиодем ^a |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i> | |
| Чести | миалгия |
| Нечести | мускулни спазми |
| <i>Лабораторни изследвания:</i> | |
| Чести | повишен общ билирубин |

а. Нежелана реакция, идентифицирана при постмаркетинговото наблюдение за продуктите, съдържащи софосбувир/велпатасвир

Педиатрична популация

Оценката на безопасността на Vosevi при педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години е базирана на данни от 21 нелекувани с ДАА пациенти с инфекция с HCV генотип 1, 2, 3 или 4 (без цироза), лекувани с Vosevi за 8 седмици в открито клинично изпитване фаза 2 (проучване 1175). Наблюдаваните нежелани реакции са в съответствие с реакциите, наблюдавани в клинични проучвания на Vosevi при възрастни.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир в комбинация с амиодарон и/или други лекарствени продукти, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Нарушения на кожата

С неизвестна честота: синдром на Stevens-Johnson

Лабораторни отклонения

Общ билирубин

Във фаза 3 проучвания се наблюдават повишения на общия билирубин, по-малки или равни на 1,5 x горната граница на нормата (ULN) при 4% от пациентите без цироза и при 10% от пациентите с компенсирана цироза поради инхибиране на OATP1B1 и OATP1B3 от воксилапревир. Нивата на общия билирубин се понижават след завършване на лечението с Vosevi.

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността на софосбувир в комбинация с фиксирана доза с ледипасвир или с велпатасвир е проучена при 154 пациенти с ТБН, налагаща диализа (проучване 4062 и проучване 4063). В тази популация експозицията на метаболита на софосбувир GS-331007 се увеличава 20 пъти, превишавайки нивата, при които са наблюдавани нежелани реакции в предклинични проучвания. В този ограничен набор от клинични данни за безопасност честотата на нежелани събития и смъртни случаи не се повишава ясно спрямо очакваната при пациенти с ТБН.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високите документирани дози софосбувир, велпатасвир и воксилапревир са съответно единични дози от 1200 mg, 500 mg и 900 mg. При проучванията, проведени при здрави възрастни доброволци със софосбувир и велпатасвир, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти при тези дозови нива и нежеланите събития са сходни по честота и тежест с тези, съобщавани в групите на лечение с плацебо. Най-честите нежелани реакции при пациентите, получаващи воксилапревир 900 mg, са диария (34%), гадене (17%) и главоболие (9%).

Няма специфичен антидот при предозиране с Vosevi. В случай на предозиране пациентът трябва да се следи за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране с Vosevi се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. С хемодиализа може ефективно да бъде

премахнат от циркулацията основният метаболит на софосбувир, GS-331007, със степен на екстракция 53%. Малко вероятно е хемодиализата да доведе до значимо отстраняване на велпатасвир или воксилапревир, тъй като велпатасвир и воксилапревир се свързват във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; директно действащи антивирусни средства, АТС код: **J05AP56**

Механизъм на действие

Софосбувир представлява пангенотипен инхибитор на HCV NS5B РНК зависимата РНК полимеразата, която е необходима за вирусната репликация. Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което претърпява вътреклетъчен метаболизъм, за да се превърне във фармакологично активния метаболит, уридинов аналог под формата на трифосфат (GS-461203), който може да бъде включен в HCV РНК от NS5B полимеразата и действа като терминатор на веригата. При биохимичен анализ GS-461203 инхибира полимеразната активност на рекомбинантната NS5B от HCV генотип 1b, 2a, 3a и 4a. GS-461203 не е нито инхибитор на човешките ДНК и РНК полимеразите, нито инхибитор на митохондриалната РНК полимеразата.

Велпатасвир е пангенотипен HCV инхибитор, насочен към HCV NS5A протеина, който е необходим за вирусната репликация.

Воксилапревир е пангенотипен инхибитор на HCV NS3/4A протеаза. Воксилапревир действа като нековалентен, обратим инхибитор на NS3/4A протеаза.

Антивирусна активност

Стойностите на 50% ефективната концентрация (EC₅₀) за софосбувир, велпатасвир и воксилапревир срещу пълноверижни или химерни репликони, кодиращи NS5B, NS5A секвенции и NS3 протеазни секвенции от лабораторни щамове, са представени в таблица 4. EC₅₀ стойностите за софосбувир, велпатасвир и воксилапревир срещу клинични изолати са представени в таблица 5.

Таблица 4 Активност на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир срещу пълноверижни или химерни лабораторни репликони

| Репликон генотип | Софосбувир EC ₅₀ , nM ^a | Велпатасвир EC ₅₀ , nM ^a | Воксилапревир EC ₅₀ , nM ^a |
|------------------|---|--|--|
| 1a | 40 | 0,014 | 3,9 ^d |
| 1b | 110 | 0,016 | 3,3 ^d |
| 2a | 50 | 0,005-0,016 ^b | 3,7-4,5 ^d |
| 2b | 15 ^b | 0,002-0,006 ^b | 1,8-6,6 ^e |
| 3a | 50 | 0,004 | 6,1 ^e |
| 4a | 40 | 0,009 | 2,9 ^d |
| 4d | 33 | 0,004 | 3,2 ^d |
| 5a | 15 ^b | 0,021-0,054 ^f | 1,9 ^e |
| 6a | 14-25 ^b | 0,006-0,009 | 3,0-4,0 ^d |

| Репликон генотип | Софосбувир EC ₅₀ , nM ^a | Велпатасвир EC ₅₀ , nM ^a | Воксилапревир EC ₅₀ , nM ^a |
|------------------|---|--|--|
| 6e | NA | 0,130 ^f | 0,33 ^e |
| 6n | NA | NA | 2,9 ^e |

NA: Няма данни

- Средна стойност от множество експерименти със същия лабораторен репликон.
- За изследването са използвани стабилни химерни 1b репликони, носещи NS5B гени от генотип 2b, 5a или 6a.
- Данни от различни шамове пълноверижни NS5A репликони или химерни NS5A репликони, носещи пълноверижни NS5A гени, които съдържат L31 или M31 полиморфизми.
- Данни от химерен NS5A репликон, носещ NS5A аминокиселини 9-184.
- Стабилни клетъчни линии, експресиращи Renilla luciferase кодиращи репликони.
- Данни, получени от временно трансфектирани репликони.

Таблица 5: Активност на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир срещу преходни репликони, съдържащи NS5A, NS5B или NS3 протеаза от клинични изолати

| Репликон генотип | Репликони, съдържащи NS5B от клинични изолати | | Репликони, съдържащи NS5A от клинични изолати | | Репликони, съдържащи NS3 от клинични изолати | |
|------------------|---|--|---|---|--|---|
| | Брой на клиничните изолати | Медиана на софосбувир EC ₅₀ , nM (диапазон) | Брой на клиничните изолати | Медиана на велпатасвир EC ₅₀ , nM (диапазон) | Брой на клиничните изолати | Медиана на воксилапревир EC ₅₀ , nM (диапазон) |
| 1a | 67 | 62 (29-128) | 23 | 0,019 (0,011-0,078) | 58 | 0,59 (0,14-19,16) |
| 1b | 29 | 102 (45-170) | 34 | 0,012 (0,005-0,500) | 29 | 0,50 (0,19-2,87) |
| 2a | 1 | 28 | 8 | 0,011 (0,006-0,364) | 18 | 2,8 (1,78-6,72) |
| 2b | 14 | 30 (14-81) | 16 | 0,002 (0,0003-0,007) | 43 | 2,1 (0,92-8,3) |
| 3a | 106 | 81 (24-181) | 38 | 0,005 (0,002-1,871) | 32 | 6,3 (1,3-21,48) |
| 4a | NA | NA | 5 | 0,002 (0,001-0,004) | 58 | 0,52 (0,12-1,7) |
| 4d | NA | NA | 10 | 0,007 (0,004-0,011) | 11 | 0,85 (0,41-1,1) |
| 4r | NA | NA | 7 | 0,003 (0,002-0,006) | 1 | 1,15 NA |
| 5a | NA | NA | 42 | 0,005 (0,001-0,019) | 16 | 1,8 (0,87-5,63) |
| 6a | NA | NA | 26 | 0,007 (0,0005-0,113) | 15 | 2,7 (0,23-7,35) |
| 6e | NA | NA | 15 | 0,024 (0,005-0,433) | 12 | 0,2 (0,12-0,43) |

NA: Няма данни

Наличието на 40% човешки серум не оказва ефект върху анти-HCV активността на софосбувир, но понижава съответно 13 и 6,8 пъти анти-HCV активността на велпатасвир и воксилапревир срещу HCV репликони на генотип 1a.

Резистентност

В клетъчна култура

За софосбувир субституцията S282T при NS5B е селектирана в репликони на генотип 1-6 и се свързва с намалена чувствителност към софосбувир от 2 до 18 пъти.

За велпатасвир в репликони на генотип 1-6, свързани с резистентност субституции, селектирани в 2 или повече генотипа, са L31I/V и Y93H. Място-насочената мутагенеза на NS5A варианти, свързани с резистентност (resistance associated variant, RAV), показва, че субституциите, обуславящи понижаване на чувствителността към велпатасвир с > 100 пъти са

M28G, A92K и Y93H/N/R/W в генотип 1a, A92K в генотип 1b, C92T и Y93H/N в генотип 2b, Y93H в генотип 3 и L31V и P32A/L/Q/R в генотип 6. Никои от изследваните отделни RAV в генотипове 2a, 4a или 5a не обуславят понижаване на чувствителността към велпатасвир с > 100 пъти.

За воксилапревир в репликони на генотип 1-6 субституциите, свързани с резистентност, селектирани в 2 или повече генотипа, са Q41H, A156V/T/L и D168E/H/Y. Място-насочената мутагенеза на известни NS3 RAVs показва, че субституциите, обуславящи понижаване на чувствителността към воксилапревир с > 100 пъти са A156V, A156T или A156L в генотип 1a, 1b, 2a, 3a и 4. Никои от изследваните отделни RAV в генотипове 2b, 5a или 6a, обуславят понижаване на чувствителността към воксилапревир с > 100 пъти.

Както за велпатасвир, така и за воксилапревир комбинациите от RAVs често показват по-големи понижения на чувствителността, отколкото отделните RAVs самостоятелно.

Кръстосана резистентност в клетъчни култури

Воксилапревир е активен *in vitro* срещу повечето NS3 RAVs, обуславящи резистентност към NS3/4A протеазни инхибитори от първо поколение. В допълнение на това, велпатасвир е активен *in vitro* срещу повечето NS5A RAVs, обуславящи резистентност към ледипасвир и даклатасвир. Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир са напълно активни срещу субституции, свързани с резистентност към други класове DAAs с различни механизми на действие, напр. воксилапревир е напълно активен срещу NS5A и NS5B RAVs по отношение на НИ.

В клинични проучвания

Проучвания при възрастни пациенти, получавали преди DAA

От 263 пациенти, получавали преди инхибитор на NS5A, лекувани със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за 12 седмици в POLARIS - 1 (вж. таблица 10), 7 от 263 (3%) пациенти (2 с генотип 1, 4 с генотип 3 и 1 с генотип 4) не постигат траен вирусологичен отговор (ТВО12) и отговарят на изискванията за анализ на резистентността; при 6 се наблюдава рецидив, а при 1 - вирусологичен пробив с фармакокинетични данни, съответстващи на неспазване на лечението. При пациента с генотип 1a и вирусологичен пробив се получават NS5A RAVs с L31M и Y93H субституции. Един пациент с генотип 4d, при който се получава рецидив, развива NS5A RAV, с Y93H субституция. При другите пет пациенти с рецидив не се наблюдава поява на NS3, NS5A или NS5B RAVs по отношение на нуклеозиден инхибитор (НИ).

От 182 пациенти, получавали преди DAA, лекувани със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за 12 седмици в POLARIS - 4 (вж. таблица 11), при 1 от 182 (1%) пациенти се наблюдава рецидив и пациентът отговаря на изискванията за анализ на резистентността. NS3, NS5A или NS5B RAVs по отношение на НИ не се появяват при този пациент, инфектиран с генотип 1a HCV.

Проучвания при възрастни пациенти, не получавали преди DAA

В POLARIS - 2 в терапевтичната група със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за 8 седмици (вж. таблица 12) общо 21 от 501 (4%) пациенти (16 с генотип 1, 2 с генотип 2, 2 с генотип 4 и 1 с генотип 5) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради рецидив. От тези 21 пациенти 1 пациент е с вирус с появяващи се NS5A RAVs Q30R и L31M субституции, при неуспех. Не се появяват NS3 и NS5B RAVs по отношение на НИ при никой от тези 21 пациенти при неуспех. В терапевтичната група със софосбувир/велпатасвир за 12 седмици, общо 3 от 440 (1%) пациенти (2 с генотип 1, 1 с генотип 4) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради рецидив. От тези 3-ма пациенти, 1 пациент (33%) е с вирус с появяващи се NS5A RAV с Y93N субституция, при неуспех. NS3 и NS5B RAVs по отношение на НИ не се появяват при никой от тези 3-ма пациенти.

В POLARIS - 3 в терапевтичната група със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за 8 седмици (вж. таблица 14) 2 от 110 (2%) пациенти (генотип 3) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради рецидив. Не се появяват NS3, NS5A или NS5B RAVs по

отношение на НИ при никой от тези пациенти. В терапевтичната група със софосбувир/велпатасвир за 12 седмици, 2 от 109 (2%) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех. И двамата пациенти са с вирус с появяващи се NS5A RAV Y93H субституция, при неуспех. NS3 или NS5B RAVs по отношение на НИ не се появяват при тези пациенти.

Ефект на свързаните с резистентност към HCV варианти на изходното ниво върху резултата от лечението

Проучвания при възрастни пациенти, получавали преди DAA

Анализите са проведени с цел да се проучи връзката между вече съществуващи на изходното ниво NS3 и NS5A RAVs и резултата от лечението при пациенти, лекувани преди това с DAA схеми и получавали софосбувир/велпатасвир /воксилапревир за 12 седмици в POLARIS - 1 и POLARIS - 4. Анализите са представени в таблица 6.

Таблица 6: TBO12 при пациенти, получавали преди DAA, със или без базови NS3 или NS5A RAVs по проучване

| | Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за 12 седмици | |
|--|--|------------------------|
| | POLARIS-1 (n = 260) | POLARIS-4 (n = 179) |
| Без NS3 или NS5A RAVs | 98% (42/43) | 99% (85/86) |
| Каквито и да е NS3 или NS5A RAV | 97% (199/205) | 100% (83/83) |
| Само NS3 | 100% (9/9) | 100% (39/39) |
| Само NS5A | 97% (120/124) | 100% (40/40) |
| NS3 и NS5A | 97% (70/72) | 100% (4/4) |
| RAV, неопределени за NS3 и NS5A ^a | 100% (12/12) | 100% (10/10) |

a. Пациенти с неуспешно NS3 и/или NS5A генно секвениране.

TBO12 се постига при 18 от 19 (95%) пациенти с базови NS5B RAVs по отношение на НИ в POLARIS-1, включително 2 пациенти с вирус с NS5B RAV по отношение на НИ, с S282T субституция, в допълнение към NS5A RAVs при определяне на базовите нива. В POLARIS- 4 общо 14 пациенти са с вирус с NS5B RAVs по отношение на НИ на изходното ниво и всичките постигат TBO12.

Проучвания при възрастни пациенти, не получавали преди DAA

Анализите са проведени с цел да се проучи връзката между вече съществуващи на изходното ниво NS3 и NS5A RAVs и резултата от лечението за пациентите, които преди това не са лекувани с DAA схеми и са получавали софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за 8 седмици в POLARIS - 2 и POLARIS - 3. Анализите са представени в таблица 7.

Таблица 7: TBO12 при пациенти, не получавали преди DAA, със или без базови NS3 или NS5A RAVs по проучване

| | Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир 8 седмици | |
|--|--|------------------------|
| | POLARIS-2 (n = 498) | POLARIS-3 (n = 108) |
| Без NS3 или NS5A RAVs | 98% (224/229) | 98% (80/82) |
| Каквито и да е NS3 или NS5A RAV | 94% (234/250) | 100% (23/23) |
| Само NS3 | 91% (100/110) | 100% (2/2) |
| Само NS5A | 95% (114/120) | 100% (20/20) |
| NS3 и NS5A | 100% (20/20) | 100% (1/1) |
| RAV, неопределени за NS3 и NS5A ^a | 100% (19/19) | 100% (3/3) |

a. Пациенти с неуспешно NS3 и/или NS5A генно секвениране.

TBO12 е постигнат при всички 39 пациенти, които на изходно ниво са имали варианти, свързани с резистентност (RAVs) на NS5B по отношение на нуклеозидни инхибитори (НИ) в POLARIS-2 и 2 от 3 (67%) пациенти в POLARIS- 3. NS5B RAV по отношение на НИ, със S282T

субституция, не се открива при никой от пациентите в проучвания POLARIS - 2 и POLARIS - 3. От пациентите с генотип 1a в POLARIS -2, TBO12 е 87% (53/61) за тези с RAVs с Q80K/L/R субституция и 94% (99/105) за тези без RAVs, с Q80K/L/R субституция.

Проучване при педиатрични пациенти

При 21 педиатрични пациенти на възраст от 12 години до по-малко от 18 години, които преди това не са лекувани със схеми, включващи DAA, са получени NS3, NS5A и NS5B секвенции на изходното ниво в проучване фаза 2. При съответно 1, 10 и 3 от 21 пациенти са открити на изходното ниво NS3, NS5A и/или NS5B NI RAV. След лечение с Vosevi за 8 седмици всичките 21 пациенти постигат TBO12, включително всички пациенти с NS3, NS5A и/или NS5B NI RAV на изходното ниво.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Vosevi (софосбувир [SOF]/велпатасвир [VEL]/воксилапревир [VOX]) е оценена в четири проучвания фаза 3 при възрастни, две проучвания при пациенти, получавали преди DAA, и две проучвания при пациенти, не получаващи преди DAA, с HCV инфекция с генотип 1 до 6, без цироза или с компенсирана цироза, данните от които са обобщени в таблица 8. Демографските данни и базовите характеристики за всичките проучвания са представени подробно в таблица 9.

Таблица 8: Проучвания с Vosevi

| Проучване | Популация | Групи и продължителност на проучването (Брой лекувани пациенти) | Допълнителни подробности за проучването |
|---|---|--|--|
| POLARIS - 1 (рандомизирано, двойно-сляпо) | Пациенти, получавали преди NS5A инхибитор, GT1-6 със или без цироза | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX за 12 седмици (N = 263) • Плацебо за 12 седмици (N = 152) | Плацебо-контролирано проучване, в което пациентите с GT1 инфекция са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават SOF/VEL/VOX или плацебо за 12 седмици. Пациентите с GT2-6 инфекция са включени само в групата SOF/VEL/VOX за 12 седмици. |
| POLARIS - 4 (открито) | Пациенти, получавали преди DAA (които не са получавали NS5A инхибитор), GT1-6, със или без цироза | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX за 12 седмици (N = 182) • SOF/VEL за 12 седмици (N = 151) | Пациентите с GT1-3 инфекция са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават SOF/VEL/VOX или SOF/VEL за 12 седмици. Пациентите с GT4-6 инфекция са включени само в групата SOF/VEL/VOX за 12 седмици. |

| Проучване | Популация | Групи и продължителност на проучването (Брой лекувани пациенти) | Допълнителни подробности за проучването |
|-----------------------|--|---|---|
| POLARIS - 2 (открито) | Пациенти, не получавали преди DAA, GT 1, 2, 4, 5 или 6, със или без цирроза GT 3 без цирроза | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 седмици (N = 501) • SOF/VEL за 12 седмици (N = 440) | Пациентите с GT1-4 са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават SOF/VEL/VOX за 8 седмици или SOF/VEL за 12 седмици. Пациентите с GT5-6 инфекция са включени само в групата SOF/VEL/VOX за 8 седмици. |
| POLARIS - 3 (открито) | Пациенти, не получавали преди DAA, с GT 3 и цирроза | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 седмици (N = 110) • VSOF/VEL за 12 седмици (N = 109) | Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават SOF/VEL/VOX за 8 седмици или SOF/VEL за 12 седмици. |

DAA: директно действащо антивирусно средство; GT: генотип; SOF: софосбувир; VEL: велпатасвир; VOX: воксилепревид

Таблица 9: Демографски данни и базови характеристики за пациентите, включени в POLARIS-1, -2, -3 и -4

| Разпределение на пациентите | Проучвания при пациенти, получавали преди DAA | | Проучвания при пациенти, не получавали преди DAA | |
|--|---|--------------------|--|--------------------|
| | POLARIS-1 (n =415) | POLARIS-4 (n =333) | POLARIS-2 (n =941) | POLARIS-3 (n =219) |
| Медиана (диапазон) на възрастта (години) | 59 (27-84) | 58 (24-85) | 55 (18-82) | 56 (25-75) |
| Мъжки пол | 77% (321) | 77% (257) | 52% (492) | 72% (157) |
| <i>Раса</i> | | | | |
| Черна/афроамериканска | 14% (60) | 9% (29) | 10% (95) | < 1% (1) |
| Бяла | 81% (335) | 87% (291) | 80% (756) | 90% (197) |
| Испански/латиноамерикански произход | 6% (25) | 8% (27) | 9% (84) | 8% (17) |
| <i>Генотип</i> | | | | |
| Генотип 1a | 53% (218) | 29% (98) | 36% (341) | 0 |
| Генотип 1b | 18% (76) | 14% (46) | 13% (122) | 0 |
| Генотип 2 | 1% (5) | 19% (64) | 12% (116) | 0 |
| Генотип 3 | 19% (78) | 32% (106) | 19% (181) | 100% (219) |
| Генотип 4 | 5% (22) | 5,7% (19) | 13% (120) | 0 |
| Генотип 5 | < 1% (1) | 0 | 2% (18) | 0 |
| Генотип 6 | 2% (8) | 0 | 4% (39) | 0 |
| IL28B CC | 18% (74) | 19% (62) | 32% (302) | 42% (93) |
| HCV РНК \geq 800 000 IU/ml | 74% (306) | 75% (249) | 69% (648) | 69% (151) |
| Компенсирана цирроза | 41% (172) | 46% (153) | 18% (174) | 100% (219) |
| <i>Център</i> | | | | |
| САЩ | 57% (236) | 56% (188) | 59% (552) | 44% (96) |
| Извън САЩ | 43% (179) | 44% (145) | 41% (389) | 56% (123) |

Стойностите на серумна HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (версия 2.0) с долна граница на количествено определяне (LLOQ) 15 IU на ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО12), дефиниран като HCV РНК под LLQQ 12 седмици след края на лечението, е бил първичната крайна точка за определяне на степента на излекуване от HCV.

Клинични проучвания при пациенти, получавали преди DAA
 Възрастни, получавали преди инхибитор на NS5A (POLARIS-1)

Таблица 10 представя стойностите за TBO12 по HCV генотип за проучването POLARIS-1.

Медианата на времето между предишния неуспех с DAA и първата доза на Vosevi за пациентите, включени в POLARIS-1, е 39 седмици (диапазон: 11 до 299 седмици). Нито един от пациентите в групата на плацебо не е постигнал TBO4.

Таблица 10: TBO12 при пациенти, получавали преди инхибитор на NS5A, по HCV генотип в проучване POLARIS - 1*

| | SOF/VEL/VOX за 12 седмици (n = 263) | | | | | | | | |
|--|--|--------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | Общо (всички 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) | Общо ^b (n = 150) | | | | | |
| TBO12 | 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>Изход при пациенти без TBO</i> | | | | | | | | | |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението ^b | <1% (1/263) | 1% (1/101) | 0/45 | 1% (1/150) | 0/5 | 0/78 | 0/22 | 0/1 | 0/6 |
| Рецидив ^г | 2% (6/261) | 1% (1/100) | 0/45 | 1% (1/149) | 0/5 | 5% (4/78) | 5% (1/21) | 0/1 | 0/6 |
| Други ^д | 1% (3/263) | 2% (2/101) | 0/45 | 1% (2/150) | 0/5 | 0/78 | 5% (1/22) | 0/1 | 0/6 |

GT = генотип

* Най-честите предишни инхибитори на NS5A са ледипасвир (LDV) (51%), даклатасвир (27%) и омбитасвир (11%).

а. Един пациент с неопределен генотип постига TBO12.

б. Четирима пациенти са с подтипове на генотип 1, различни от генотип 1a или генотип 1b; всичките 4 пациенти постигат TBO12.

в. Фармакокинетичните данни за 1 пациент с вирусологичен неуспех по време на лечение съответстват на неспазване на лечението.

г. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

д. „Други“ включва пациенти с липсващи данни и пациентите, прекратили лечението преди вирусологично потискане.

Възрастни, получавали преди DAA, които не са приемали инхибитор на NS5A (POLARIS-4)

Таблица 11 представя TBO12 по HCV генотип и вирусологичен резултат за проучването POLARIS-4. Медианата на времето между предишния неуспех с DAA и първата доза на Vosevi или софосбувир/велпатасвир за пациентите, включени в проучването POLARIS-4, е 76 седмици (диапазон: 10 до 549 седмици).

Таблица 11: TBO12 по HCV генотип и вирусологичен резултат в проучването POLARIS-4

| | SOF/VEL/VOX 12 седмици (n = 182) | SOF/VEL 12 седмици (n = 151) |
|--|---|---|
| Общ TBO12 | 98% (178/182) | 90% (136/151) |
| Генотип 1 | 97% (76/78) | 91% (60/66) |
| Генотип 1a | 98% (53/54) | 89% (39/44) |
| Генотип 1b | 96% (23/24) | 95% (21/22) |
| Генотип 2 | 100% (31/31) | 97% (32/33) |
| Генотип 3 | 96% (52/54) | 85% (44/52) |
| Генотип 4 | 100% (19/19) | 0/0 |
| <i>Изход за пациентите без TBO</i> | | |
| Вирусологичен неуспех по време на лечение ^a | 0/182 | 1% (1/151) |
| Рецидив ^b | 1% (1/182) | 9% (14/150) |
| Други ^b | 2% (3/182) | 0/151 |

а. Повечето (85%) от пациентите преди са били с неуспех от схема, включваща софосбувир.

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

в. „Други“ включва пациенти с липсващи данни и пациентите, прекратили лечение преди вирусологично потискане.

Клинични проучвания при пациенти, неполучавали преди DAA

Възрастни, неполучавали преди DAA, с генотип 1, 2, 3, 4, 5 или 6 HCV инфекция (POLARIS-2)

Таблица 12 представя стойностите за TBO12 по HCV генотип и вирусологичен резултат за проучването POLARIS-2.

Таблица 12: TBO12 по HCV генотип и вирусологичен резултат в проучването POLARIS-2*

| | SOF/VEL/VOX 8 седмици (n = 501) | SOF/VEL за 12 седмици (n = 440) |
|---|--|--|
| Общ TBO12^a | 95% (477/501) | 98% (432/440) |
| Генотип 1 ^b | 93% (217/233) | 98% (228/232) |
| Генотип 1a | 92% (155/169) | 99% (170/172) |
| Генотип 1b | 97% (61/63) | 97% (57/59) |
| Генотип 2 | 97% (61/63) | 100% (53/53) |
| Генотип 3 | 99% (91/92) | 97% (86/89) |
| Генотип 4 | 94% (59/63) | 98% (56/57) |
| Генотип 5 | 94% (17/18) | 0/0 |
| Генотип 6 | 100% (30/30) | 100% (9/9) |
| <i>Изход при пациенти без TBO</i> | | |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/501 | 0/440 |
| Рецидив ^b | 4% (21/498) | 1% (3/439) |
| Други ^г | 1% (3/501) | 1% (5/440) |

* 23% от пациентите, включени в POLARIS-2, са получавали предходно лечение по схема, базирана на интерферон.

а. Двама пациенти с неопределен генотип в групата със SOF/VEL/VOX постигат TBO12.

б. Двама пациенти са с подтипове на генотип 1, различни от 1a или генотип 1b; и двамата пациенти постигат TBO12.

в. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

г. „Други“ включва пациенти с липсващи данни и пациентите прекратили лечение преди вирусологично потискане.

Лечението с Vosevi за 8 седмици в POLARIS-2 не показва неинфериорност спрямо лечението със софосбувир/велпатасвир за 12 седмици с предварително определен диапазон -5%. Разликата в TBO12 се обуславя от по-ниската честота на повлияване при пациенти с инфекция с генотип 1a и/или цироза. При пациентите с генотип 1a без цироза, лекувани с Vosevi за 8 седмици, резултатът се повлиява от следните изходни фактори: BMI ≥ 30 kg/m², RAVs с Q80K/L/R субституция, IL28V не-CC, HCV РНК $\geq 800\ 000$ IU/ml. TBO12 е 98% при пациентите с два или по-малко фактора и 81% сред пациентите с три или четири фактора.

Таблица 13 представя стойностите за ТВО12 по HCV генотип по статус за цирроза за проучването POLARIS-2.

Таблица 13: ТВО12 по HCV генотип и вирусологичен резултат при пациенти, получавали Vosevi за 8 седмици, без цирроза или с цирроза, в проучване POLARIS-2

| | SOF/VEL/VOX 8 седмици | |
|---|----------------------------|-----------------------|
| | Без цирроза (411/501) | С цирроза (90/501) |
| Общ ТВО12^а | 96% (395/411) | 91% (82/90) |
| Генотип 1 ^б | 94% (162/172) | 90% (55/61) |
| Генотип 1a | 92% (109/118) ^с | 90% (46/51) |
| Генотип 1b | 98% (52/53) | 90% (9/10) |
| Генотип 2 | 96% (47/49) | 100% (14/14) |
| Генотип 3 | 99% (90/91) | 100% (1/1) |
| Генотип 4 | 96% (51/53) | 80% (8/10) |
| Генотип 5 | 94% (16/17) | 100% (1/1) |
| Генотип 6 | 100% (27/27) | 100% (3/3) |
| <i>Изход при пациенти без ТВО</i> | | |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/411 | 0/90 |
| Рецидив ^г | 3% (14/409) | 8% (7/89) |
| Други ^д | < 1% (2/411) | 1% (1/90) |

- а. Двама пациенти без цирроза с неопределен генотип от групата на SOF/VEL/VOX постигат ТВО12.
б. Един пациент без цирроза с подтип на генотип 1, различен от генотип 1a или генотип 1b; пациентът постига ТВО12.
в. ТВО12 е 89% при пациентите с генотип 1a, включени в центрове в САЩ, и 97% при пациентите с генотип 1a, включени в центрове извън САЩ.
г. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
д. „Други“ включва пациенти с липсващи данни и пациентите, прекратили лечение преди вирусологично потискане.

Възрастни, не получавали преди DAA, с генотип 3 HCV инфекция и компенсирана цирроза (POLARIS-3)

Таблица 14 представя стойностите за ТВО12 и вирусологичния резултат за проучването POLARIS-3.

Таблица 14: ТВО12 и вирусологичен резултат в проучването POLARIS-3 (HCV генотип 3 с компенсирана цирроза)*

| | SOF/VEL/VOX 8 седмици (n = 110) | SOF/VEL 12 седмици (n = 109) |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| ТВО12 | 96% (106/110) | 96% (105/109) |
| <i>Резултат за пациентите без ТВО</i> | | |
| Вирусологичен неуспех по време на лечението | 0/110 | 1% (1/109) |
| Рецидив ^а | 2% (2/108) | 1% (1/107) |
| Други ^б | 2% (2/110) | 2% (2/109) |

* 29% от пациентите, включени в POLARIS-3, са получавали предходно лечение по схеми, базирани на интерферон.

- а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.
б. „Други“ включва пациенти с липсващи данни и пациентите, прекратили лечение преди вирусологично потискане.

Възрастни, получавали предходно лечение по схеми, съдържащи софосбувир/велпатасвир Vosevi за 12 седмици е оценен при пациенти, получавали предходно лечение по схеми, съдържащи софосбувир/велпатасвир. Медианата на времето до повторното лечение е 414 дни (диапазон от 198 до 1 271). От включените 31 пациенти 74% (23/31) са от мъжки пол, 81% (25/31) са от бялата раса, 71% (22/31) са с изходен индекс на телесната маса < 30 kg/m², 48% (15/31) имат компенсирана цирроза, 58% (18/31) преди това са получавали софосбувир, велпатасвир и воксилапревир, а 42% (13/31) са получавали предходно лечение със софосбувир

и велпатасвир. Повечето пациенти имат инфекция с HCV генотип 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) или генотип 3 (26% (8/31)). Общата честота на TBO12 е 100% (31/31).

Старческа възраст

Клиничните проучвания на Vosevi включват 189 пациенти на възраст 65 и повече години (17% от общия брой на пациентите в клинични проучвания фаза 2 и 3). Степента на отговор, наблюдавана за пациентите на възраст ≥ 65 години, е сходна с тази при пациентите на възраст < 65 години в терапевтичните групи.

Педиатрична популация

Ефикасността на 8-седмично лечение със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир при инфектирани с HCV педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години е оценена в открито клинично проучване фаза 2 (проучване 1175) при 21 пациенти, неполучавали ДАА.

При 21 лекувани пациенти медианата на възрастта е 14 години (диапазон: 12 – 16); 62% от пациентите са от женски пол; 76% са от бялата раса, 5% са чернокожи, а 10% са от азиатски произход; 10% са от испански/латиноамерикански произход. Средното тегло е 54 kg (диапазон: 38 – 86 kg); средният индекс на телесната маса е 20,5 kg/m² (диапазон: 17 – 32 kg/m²); и 52% имат нива на HCV РНК $\geq 800\,000$ IU/ml на изходното ниво. Дяловете на пациентите с HCV генотип 1, 2, 3 и 4 са 29%, 19%, 43% и 10%; никой от пациентите няма установена цироза. По-голямата част от пациентите (76%) са инфектирани чрез вертикално предаване. Степента на TBO12 като цяло е 100%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетичните свойства на софосбувир, GS-331007, велпатасвир и воксилапревир са оценени при здрави възрастни участници при пациенти с хроничен хепатит С.

Софосбувир

След перорално приложение на Vosevi, софосбувир се абсорбира бързо и медиана на пиковата плазмена концентрация се наблюдава 2 часа след приема на дозата. Медиана на пиковата плазмена концентрация на GS-331007 се наблюдава 4 часа след приема на дозата. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средните AUC₀₋₂₄ и C_{max} в стационарно състояние за софосбувир (n = 1 038) са съответно 1 665 ng•hr/ml и 678 ng/ml; средните AUC₀₋₂₄ и C_{max} в стационарно състояние за GS-331007 (n = 1 593) са съответно 12 834 ng•hr/ml и 744 ng/ml. AUC₀₋₂₄ и C_{max} за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни участници пациенти с инфекция с HCV.

Велпатасвир

Медиана на пиковите плазмени концентрации на велпатасвир се наблюдава 4 часа след приема на дозата. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средните AUC₀₋₂₄ и C_{max} в стационарно състояние за велпатасвир (n = 1 595) са съответно 4 041 ng•hr/ml и 311 ng/ml. В сравнение със здрави участници (n = 137) AUC₀₋₂₄ и C_{max} за велпатасвир са съответно 41% по-ниски и 39% по-ниски при пациенти, инфектирани с HCV.

Воксилапревир

Медианата на пиковите концентрации на воксилапревир са наблюдавани 4 часа след приема. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, средните AUC₀₋₂₄ и C_{max} в стационарно състояние за воксилапревир (n = 1 591) са съответно 2 577 ng•hr/ml и 192 ng/ml. В сравнение със здрави участници (n = 63) AUC₀₋₂₄ и C_{max} за воксилапревир са 260% по-високи при пациенти, инфектирани с HCV.

Влияние на храната

Когато Vosevi или неговите съставки, приемани заедно, се прилагат с храна, AUC_{0-inf} и C_{max} на софосбувир са съответно 64% до 144% и 9% до 76% по-високи; AUC_{0-inf} и C_{max} за велпатасвир

са съответно 40% до 166% и 37% до 187% по-високи; AUC_{0-inf} и C_{max} за воксилапревир са съответно 112% до 435% и 147% до 680% по-високи. AUC_{0-inf} за GS 331007 не се променя, а C_{max} е 19% до 35% по-ниска, когато Vosevi или неговите компоненти заедно се прилагат с храна.

Разпределение

Софосбувир се свързва приблизително 61–65% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 1 µg/ml до 20 µg/ml. Свързването с протеините на GS-331007 е минимално в човешката плазма. След единична доза от 400 mg [^{14}C]-софосбувир при здрави участници съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е приблизително 0,7.

Велпатавир се свързва > 99% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 0,09 µg/ml до 1,8 µg/ml. След единична доза от 100 mg [^{14}C]-велпатавир при здрави участници, съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е в интервала между 0,5 и 0,7.

Воксилапревир е свързан приблизително > 99% с човешките плазмени протеини. След еднократна 100 mg доза [^{14}C]-воксилапревир при здрави участници, съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е в диапазона между 0,5 и 0,8.

Биотрансформация

Софосбувир се метаболизира основно в черния дроб до получаване на фармакологично активния нуклеозиден аналог трифосфат GS-461203. Пътят на метаболитно активиране включва последваща хидролиза на карбоксилната естерна група, която се катализира от човешки катепсин А (CatA) или карбоксилестераза 1 (CES1), и фосфорамидатно разцепване чрез хистидин триада нуклеотид-свързващ протеин 1 (HINT1), последвано от фосфорилиране посредством пиримидин-нуклеотидния път на биосинтеза. Дефосфорилирането води до образуване на нуклеозиден метаболит GS-331007, който не може да бъде ефективно рефосфорилиран и не притежава анти-HCV активност *in vitro*. След единична перорална доза от 400 mg [^{14}C]-софосбувир, GS-331007 съставлява приблизително > 90% от общата системна експозиция.

Велпатавир е главно субстрат на CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 с бавен метаболизъм. След единична доза 100 mg [^{14}C]-велпатавир, основната част (> 98%) от радиоактивността в плазмата е основното вещество. Идентифицираните в човешката плазма метаболити са монохидроксилиран и дезметилиран велпатавир. Във фекалиите велпатавир се открива главно в непроменен вид.

Воксилапревир е главно субстрат на CYP3A4 с бавен метаболизъм. След единична доза от 100 mg [^{14}C]-воксилапревир, основната част (приблизително 91%) от радиоактивността в плазмата е основното вещество. Идентифицираните в човешката плазма метаболити са хидроксилиран и дехидрогениран воксилапревир. Във фекалиите воксилапревир се открива главно в непроменен вид.

Елиминиране

След единична перорална доза 400 mg [^{14}C]-софосбувир средното общо възстановяване на [^{14}C]-радиоактивността е над 92%, като приблизително 80%, 14% и 2,5% се излъчват съответно с урината, фекалиите и издишания въздух. По-голямата част от дозата софосбувир, екскретирана в урината е GS-331007 (78%), докато само 3,5% са отделени под формата на софосбувир. Тези данни показват, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране на GS-331007. Медианите на терминалния полуживот на софосбувир и GS-331007 след приложение на Vosevi са съответно 0,5 и 29 часа.

След единична перорална доза 100 mg [¹⁴C]-велпатасвир средното общо възстановяване на [¹⁴C]-радиоактивността е 95%, като приблизително 94% и 0,4% се излъчват съответно с фекалиите и урината. Във фекалиите велпатасвир остава главно в непроменен вид и съставлява средно 77% от приложената доза, следван от монохидроксилно производно на велпатасвир (5,9%) и дезметилян велпатасвир (3,0%). Тези данни показват, че жлъчната екскреция на основното вещество е главен път на елиминиране на велпатасвир. Медианата на терминалния полуживот на велпатасвир след приложение на Vosevi е приблизително 17 часа.

След единична перорална доза 100 mg [¹⁴C]-воксилапревир средното общо възстановяване на [¹⁴C]-радиоактивността е 94%, като цялата радиоактивност е измерена във фекалиите и никаква част в урината. Във фекалиите воксилапревир остава главно в непроменен вид и съставлява средно 40% от приложената доза. Метаболитите на воксилапревир, които също се идентифицират във фекалиите, включват дез-[метилциклопропилсулфонамид]-воксилапревир (22,1%), който се получава в червата, дехидро-воксилапревир (7,5%) и два дез-[метилциклопропилсулфонамид]-окси-воксилапревир метаболита (5,4% и 3,9%). Жлъчната екскреция на основното вещество е главен път на елиминиране на воксилапревир. Медианата на терминалния полуживот на воксилапревир след приложение на Vosevi е приблизително 33 часа.

Линейност/нелинейност

AUC на софосбувир и GS-331007 са почти пропорционални на дозата в дозовия интервал от 200 mg до 1200 mg. AUC на велпатасвир се повишава повече, отколкото по пропорционален начин от 5 до 50 mg и по-малко от пропорционаления начин от 50 до 450 mg, което посочва, че абсорбцията на велпатасвир се ограничава от разтворимостта. AUC на воксилапревир (изследван след хранене) се повишава в по-голяма степен, отколкото по пропорционален на дозата начин в рамките на дозовия диапазон от 100 до 900 mg.

In vitro потенциал на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за взаимодействие лекарство-лекарство

Софосбувир, велпатасвир и воксилапревир са субстрати на лекарствените транспортери P-гр и BCRP, докато GS-331007 не е. Воксилапревир, и в по-малка степен велпатасвир, също така са субстрати на OATP1B1 и OATP1B3. *In vitro* е наблюдаван бавен метаболизъм на велпатасвир главно чрез CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A4 и на воксилапревир главно чрез CYP3A4.

Софосбувир и GS 331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-гр, BCRP, протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2), експортна помпа за жлъчни соли (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 и транспортер на органични катиони (OCT) 1, а GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OAT3, OCT2, протеин 1 за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE 1). Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори или индуктори на CYP или ензимите на уридин глюкорозилтрансферазата (UGT) 1A1.

Велпатасвир е инхибитор на лекарствените транспортери P-гр, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1 и участието му в лекарствени взаимодействия с тези транспортери се ограничава главно до процеса на абсорбция. В клинично значими концентрации велпатасвир не е инхибитор на чернодробните транспортери BSEP, натриево-зависимият таурохолат ко-транспортен протеин (NTCP), OATP1A2 или OCT1, бъбречните транспортери OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 или MATE1, или CYP или ензимите UGT1A1.

Воксилапревир е инхибитор на лекарствените транспортери P-гр, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3, и неговото участие в лекарствените взаимодействия с тези транспортери е ограничено главно до процеса на абсорбция. В клинично значими концентрации, воксилапревир не е инхибитор на чернодробните транспортери OCT1, бъбречните транспортери OCT2, OAT1, OAT3 или MATE1 или CYP или ензимите на UGT1A1.

Фармакокинетика при специални популации

Раса и пол

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за софосбувир, GS-331007, велпатасвир или воксилапревир, които да са свързани с пола или расата.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че в рамките на анализирания възрастов диапазон (18 до 85 години) възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир, GS-331007, велпатасвир или воксилапревир. При 13 пациенти на възраст от 75 до 84 години с налични фармакокинетични данни средната експозиция на воксилапревир е 93% по-висока от средната експозиция при пациенти на възраст от 18 до 64 години.

Бъбречно увреждане

Обобщение на ефекта на различните степени на бъбречно увреждане (БУ) върху експозициите на компонентите на Vosevi в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция, описани в текста по-долу, е представено в таблица 15.

Таблица 15: Ефект на различните степени на бъбречно увреждане върху експозициите (AUC) на SOF, GS - 331007, велпатасвир и воксилапревир в сравнение с участници с нормална бъбречна функция

| | Участници, отрицателни за HCV | | | | | Участници, инфектирани с HCV | |
|---------------|---|--|--|---------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|
| | Леко БУ (eGFR \geq 50 и < 80 ml/ min/ 1,73 m ²) | Умерено БУ (eGFR \geq 30 и < 50 ml/ min/ 1,73 m ²) | Тежко БУ (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²) | ТБН, налагаща диализа | | Тежко БУ (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²) | ТБН, налагаща диализа |
| | | | | Прием 1 час преди диализа | Прием 1 час след диализа | | |
| Софосбувир | 1,6- кратно \uparrow | 2,1-кратно \uparrow | 2,7- кратно \uparrow | 1,3- кратно \uparrow | 1,6- кратно \uparrow | ~2- кратно \uparrow | 1,8- кратно \uparrow |
| GS-331007 | 1,6- кратно \uparrow | 1,9-кратно \uparrow | 5,5- кратно \uparrow | \geq 10- кратно \uparrow | \geq 20- кратно \uparrow | ~7- кратно \uparrow | 18- кратно \uparrow |
| Велпатасвир | - | - | 1,5- кратно \uparrow | - | - | - | 1,4- кратно \uparrow |
| Воксилапревир | - | - | 1,7- кратно \uparrow | - | - | - | - |

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при HCV-отрицателни възрастни пациенти, с леко (eGFR \geq 50 и < 80 ml/min/1,73 m²), умерено тежко (eGFR \geq 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) и тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) и при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза 400 mg софосбувир, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 ефективно се отстранява чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза 400 mg софосбувир 4-часова хемодиализа отстранява 18% от приложената доза.

При възрастни пациенти, инфектирани с HCV, с тежко бъбречно увреждане, лекувани със софосбувир 200 mg с рибавирин (n = 10) или софосбувир 400 mg с рибавирин (n = 10) за 24 седмици, или ледипасвир/софосбувир 90/400 mg (n = 18) за 12 седмици, фармакокинетиката на софосбувир и GS-331007 съответства на наблюдаваната при HCV-отрицателни възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на велпатасвир е проучена при прилагане на единична доза 100 mg велпатасвир при HCV-отрицателни възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min по Cockcroft-Gault). Воксилапревир не се елиминира през бъбреците.

Освен това, фармакокинетиката на воксилапревир е проучена при прилагане на единична доза 100 mg воксилапревир при HCV-отрицателни възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$ по Cockcroft Gault). Фармакокинетиката на воксилапревир не е проучена при участници с ТБН, налагаща диализа (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир е проучена при пациенти, инфектирани с HCV, с ТБН, налагаща диализа, лекувани със софосбувир/велпатасвир 400/100 mg веднъж дневно за 12 седмици, и е сравнена с тази при пациенти без бъбречно увреждане в проучванията фаза 2/3 на софосбувир/велпатасвир.

Въпреки че експозициите на комбинацията с фиксирана доза софосбувир, GS-331007, велпатасвир и воксилапревир не са пряко оценявани при възрастни пациенти, инфектирани с HCV, с ТБН, налагаща диализа, след приложение на Vosevi, експозициите на софосбувир, GS-331007 и велпатасвир се очаква да бъдат подобни на наблюдаваните след приложение на софосбувир/велпатасвир 400/100 mg при инфектирани с HCV пациенти с ТБН, налагаща диализа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV възрастни пациенти с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (клас В и С по СРТ). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC_{0-24} за софосбувир е 126% и 143% по-висока при пациенти с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане, докато AUC_{0-24} за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Популационният фармакокинетичен анализ на популациите при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че цирозата (клас А по СРТ) няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир и GS-331007.

Фармакокинетиката на велпатасвир е проучена с единична доза 100 mg велпатасвир при HCV-отрицателни възрастни пациенти с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (клас В и С по СРТ). Плазмената експозиция на велпатасвир (AUC_{inf}) е подобна на тази при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане, тежко чернодробно увреждане и участниците за контрол с нормална чернодробна функция. Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че цирозата (клас А по СРТ) няма клинично значим ефект върху експозицията на велпатасвир.

Фармакокинетиката на воксилапревир е проучена с единична доза 100 mg велпатасвир воксилапревир при HCV-отрицателни възрастни пациенти с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане (клас В и С по СРТ). В сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция, AUC_{inf} на воксилапревир е съответно 299% и 500% по-висока при пациентите с умерено тежко или тежко чернодробно увреждане. Несвързаната фракция на воксилапревир е приблизително 2 пъти по-висока при тежко чернодробно увреждане в сравнение с умерено чернодробно увреждане или нормална чернодробна функция. Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV възрастни пациенти показва, че пациентите с цироза (клас А по СРТ) имат 73% по-висока експозиция на воксилапревир, отколкото пациентите без цироза (вж. точка 4.2).

Телесно тегло

При възрастни според популационния фармакокинетичен анализ телесното тегло няма клинично значим ефект върху експозицията на софосбувир, велпатасвир или воксилапревир.

Педиатрична популация

Експозициите на софосбувир, GS-331007, велпатасвир и воксилапревир при педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години, получаващи веднъж дневно перорално дози софосбувир/велпатасвир/воксилапревир 400 mg/100 mg/100 mg, са сходни с тези при възрастни.

Фармакокинетиката на Vosevi при педиатрични пациенти на възраст под 12 години и с тегло под 30 kg не е установена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Софосбувир

Софосбувир не показва генотоксичност в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. При проучвания за токсичност на софосбувир по отношение на развитието при плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове софосбувир не показва нежелани ефекти по отношение на поведението, репродукцията или развитието на потомството.

Софосбувир не показва канцерогенност при 2-годишни проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове при нива на експозиция на GS-331007 съответно до 17 и 10 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора.

Велпатасвир

Велпатасвир не показва генотоксичност в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Велпатасвир не показва канцерогенност в 26-седмичното проучване при трансгенни мишки и 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове, съответно при експозиции до 67 пъти и 5 пъти по-високи от експозицията при хора.

Велпатасвир не оказва нежелани ефекти върху чифтосването и фертилитета. При проучванията за токсичност на велпатасвир по отношение на развитието при плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти при експозиции (AUC) съответно приблизително 23 и 4 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. Възможен е обаче тератогенен ефект при зайци, при които общите висцерални малформации са се увеличили при животни с експозиции (AUC) максимум 0,5 пъти повече от експозицията на хора при препоръчителната клинична доза. Значението на тази находка за хората не е известно. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове велпатасвир не показва нежелани ефекти върху поведението, репродукцията или развитието на потомството при експозиции (AUC) приблизително 3 пъти по-високи от тази при хора при препоръчителната клинична доза.

Воксилапревир

Воксилапревир не показва генотоксичност в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност за воксилапревир.

Воксилапревир не показва нежелани ефекти по отношението на чифтосването и фертилитета. При проучвания за токсичност на воксилапревир по отношение на развитието при плъхове и зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти при AUC експозиции приблизително съответно 141 и 4 пъти по-високи, отколкото експозицията при хора при препоръчителната клинична доза. При проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове, воксилапревир не показва нежелани ефекти по отношение на поведението, репродукцията или развитието на потомството при AUC експозиции приблизително 238 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Колоиден безводен силициев диоксид
Коповидон
Кроскармелоза натрий (E468)
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза (E460)

Филмово покритие

Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Макрогол (E1521)
Поливинилов алкохол (E1203)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), със защитена от деца полипропиленова запушалка, съдържащи 28 филмирани таблетки, с полиестерна спирала и силикагел за сушител.

Видове опаковки: картонена опаковка, всяка съдържаща по 1 бутилка с 28 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg филмирани таблетки
софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир, 100 mg велпатасвир и 100 mg воксилапревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1223/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg таблетки [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки
софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg софосбувир, 50 mg велпатасвир и 50 mg воксилапревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1223/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg таблетки [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg филмирани таблетки

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки

софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

(sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vosevi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vosevi
3. Как да приемате Vosevi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vosevi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако Vosevi е предписан за Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана до Вашето дете (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вие“).

1. Какво представлява Vosevi и за какво се използва

Vosevi е лекарство, което съдържа активните вещества софосбувир, велпатасвир и воксилапревир в една таблетка. То се прилага за лечение на хронична (продължителна) вирусна инфекция на черния дроб, наречена хепатит С при пациенти на възраст 12 и повече години и с тегло най-малко 30 kg.

Активните вещества в това лекарство действат заедно, като блокират три различни белтъка, от които вирусът на хепатит С има нужда, за да расте и да се размножава, което позволява инфекцията да бъде трайно премахната от организма.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vosevi

Не приемайте Vosevi

- **Ако сте алергични** към софосбувир, велпатасвир, воксилапревир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).

→ Ако това се отнася до Вас, **не вземайте Vosevi и незабавно съобщете на Вашия лекар.**

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**

- **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използван за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
- **жълт кантарион** (лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
- **карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);

- **розувастатин** (лекарство за лечение на високи нива на холестерол или за намаляване на риска от определени сърдечно-съдови събития);
- **дабигатран** (лекарство за предотвратяване на образуване на кръвни съсиреци);
- **етинилестрадиол** съдържащи лекарства, включително множество контрацептиви.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, ако:

- **имате проблеми с черния дроб**, различни от хепатит С, например:
 - **ако имате** настояща или предишна инфекция с вируса на **хепатит В**, тъй като Вашият лекар може да поиска да Ви проследява по-внимателно;
 - **ако Ви е направена чернодробна трансплантация.**
- **ви е провеждано лечение за инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ)**, тъй като Вашият лекар може да поиска да Ви проследява по-внимателно.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Vosevi, ако:

- в момента приемате или през последните няколко месеца сте приемали лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм, тъй като това може да доведе до животозастрашаващо забавяне на сърдечния пулс. Вашият лекар може да обмисли алтернативни лечения, ако сте приемали това лекарство. Ако е необходимо лечение с Vosevi, може да се наложи допълнително проследяване на Вашата сърдечна дейност.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Vosevi. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Vosevi.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако понастоящем приемате или през последните месеци сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и ако по време на лечението получите:

- бавен или неравномерен пулс или проблеми със сърдечния ритъм;
- задух или влошаване на съществуващ задух;
- болка в гърдите;
- прималвяване;
- сърцебиене;
- състояние, близко до припадък, или припадък.

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Vosevi. Това се прави:

- за да може Вашият лекар да реши дали да приемате Vosevi и колко дълго;
- за да може Вашият лекар да потвърди, че лечението е дало резултат и че нямате повече вируса на хепатит С.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 12-годишна възраст и тегло под 30 kg. Употребата на Vosevi при тези пациенти все още не е проучена.

Други лекарства и Vosevi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ако не сте сигурни говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Vosevi. Приемането на Vosevi с някое от тези може да спре правилното действие на Вашите лекарства или да влоши нежеланите реакции:

- **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
- **жълт кантарион** (билков препарат, използван за лечение на депресия);
- **карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
- **розувастатин** (лекарство за лечение на високи нива на холестерол или за намаляване на риска от определени сърдечно-съдови събития);
- **дабигатран** (лекарство за предотвратяване на образуване на кръвни съсиреци);
- **етинилестрадиол** съдържащи лекарства, включително множество контрацептиви.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от посочените по-долу лекарства:

- **амиодарон**, използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм;
- **рифапентин** (антибиотик, използван за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
- **окскарбазепин** (лекарство за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
- **тенофовир дизопроксил фумарат** или друго лекарство, съдържащо тенофовир дизопроксил фумарат, използвано за лечение на инфекция с ХИВ;
- **атазанавир, ефавиренц или лопинавир**, използван за лечение на инфекция с ХИВ;
- **дигоксин**, използван за лечение на сърдечни заболявания;
- **модафинил**, използван за лечение на смущения в съня;
- **аторвастатин, правастатин или други статини**, използвани за лечение на високи нива на холестерол;
- **циклоспорин**, използван за потискане на имунната система.

Приемът на Vosevi с всяко от тези лекарства може да попречи на правилното действие на лекарствата Ви или да влоши някои нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт**, ако вземате лекарства, използвани за лечение на **стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс**, тъй като могат да намалят количеството велпатасвир в кръвта Ви. Тези лекарства включват:
 - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Vosevi;
 - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, лансопризол, рабепразол, пантопризол и езомепразол). Ако се нуждаете от високи дози от тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде различно лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате;
 - H₂-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Ако се нуждаете от високи дози от тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство вместо това или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

Тези лекарства могат да понижат количеството на Vosevi в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар или ще Ви даде друго лекарство за стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, или ще Ви препоръча как и кога да приемате това лекарство.

- **Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате **варфарин или други подобни лекарства**, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

- Чернодробната функция може да се промени при лечение на хепатит С и следователно може да окаже влияние върху други лекарства (напр. лекарства, използвани за потискане на имунната система и т.н.). Може да е необходимо Вашият лекар внимателно да наблюдава лечението с другите лекарства, които приемате, и да направи корекции след започване на Vosevi.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Vosevi не се препоръчва по време на бременност. Ефектите на Vosevi по време на бременност не са известни.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Vosevi. Някои от активните вещества на Vosevi може да преминат в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Vosevi не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Vosevi съдържа лактоза

- **Кажете на Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза или към други захари.** Vosevi съдържа лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Vosevi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза Vosevi е **една 400 mg/100 mg/100 mg таблетка или две 200 mg/50 mg/50 mg таблетки, приемани веднъж дневно за 8 или 12 седмици.**

Приемайте Vosevi съгласно указанията на Вашият лекар.

Поглъщайте таблетката(ите) цяла(ели), с храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разчупвате таблетката, тъй като е много горчива.

Бъбречни проблеми

Информирайте Вашия лекар, ако **имате бъбречни проблеми** или ако **сте на бъбречна диализа**, тъй като Vosevi не е напълно изследвано при пациенти с тежки бъбречни проблеми.

Чернодробни проблеми

Vosevi не трябва да се използва, ако имате умерени или тежки чернодробни проблеми.

Ако приемате антиацидно средство, приемайте го поне 4 часа преди или най-рано 4 часа след Vosevi.

Ако повърнете, след като сте приели Vosevi, това може да повлияе на количеството на Vosevi в кръвта. Това може да отслаби действието на Vosevi.

- Ако повърнете след **по-малко от 4 часа след** приема на Vosevi, приемете още една доза.
- Ако повърнете след **повече от 4 часа след** приема на Vosevi, не е необходимо да приемате друга доза до времето за следващата Ви редовно назначена доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vosevi

Ако случайно сте приели повече от препоръчителната доза Vosevi може да сте с повишен риск от нежелани реакции при това лекарство (*вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“*).

Свържете се с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ за съвет. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Vosevi

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако все пак сте пропуснали доза, изчислете колко време е изминало след последния Ви прием на Vosevi:

- **Ако това е в рамките на 18 часа** от момента, в който обичайно приемате Vosevi, трябва да приемете пропуснатата доза възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното за Вас време.
- **Ако това е след 18 часа или повече** от момента, в който обичайно приемате Vosevi, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза (две дози през много малък интервал от време).

Не спирайте приема на Vosevi

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако не Ви е указано от Вашия лекар. Много е важно да завършите пълния курс на лечение, за да дадете възможност на лекарството да Ви излекува от инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да са сериозни.

Спрете приема на Vosevi и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- подуване на лицето, устните, езика или гърлото (ангиоедем) (*нечеста нежелана реакция – може да засегне до 1 на 100 души*)
- обширен тежък обрив с лющене на кожата, който може да бъде придружен от треска, грипоподобни симптоми, мехури в устата, очите, и/или гениталиите (синдром на Стивънс-Джонсън) (*честотата на нежеланата реакция е неизвестна*)

Други нежелани реакции, които може да се появят

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- диария
- гадене

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в корема
- намален апетит
- повръщане
- мускулна болка (миалгия)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (общ билирубин)
- обрив

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- мускулни спазми

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.** Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vosevi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vosevi

- **Активни вещества:** софосбувир, велпатасвир и воксилапревир. Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg софосбувир, 100 mg велпатасвир и 100 mg воксилапревир или 200 mg софосбувир, 50 mg велпатасвир и 50 mg воксилапревир.
- **Други съставки:**
Ядро на таблетката:
Колоиден безводен силициев диоксид, коповидон, кроскармелоза натрий (E468), лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза (E460)

Филмово покритие:

Черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), макрогол (E1521), поливинилов алкохол (E1203), талк (E553b), титанов диоксид (E171)

Как изглежда Vosevi и какво съдържа опаковката

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg филмираните таблетки са бежови, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „3“ от другата. Таблетката е с дължина 20 mm и ширина 10 mm.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки са бежови, с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „SVV“ от другата. Таблетката е с дължина 15 mm и ширина 8 mm.

Таблетките са в пластмасови бутилки със защитени от деца капачки. Всяка бутилка съдържа силикагел като сушител, който трябва да се държи в бутилката с цел предпазване на таблетките. Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлага се следният вид опаковка за 400 mg/100 mg/100 mg и 200 mg/50 mg/50 mg филмирани таблетки:

- картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, научните заключения на CHMP са, както следва:

Обсервационното проучване и систематичният преглед/метаанализът не показват повишен риск от повторна поява на хепатоцелуларен карцином при пациенти, лекувани с директно действащи антивирусни средства. Задължението за проучването DAA-PASS се счита за изпълнено и съответните продукти трябва да бъдат премахнати от списъка на лекарствата с допълнително наблюдение.

Следователно, с оглед на наличните данни относно окончателния доклад от PASS, PRAC счита, че промените в продуктовата информация са необходими.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването за лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, CHMP счита, че съотношението полза/риск за този/тези лекарствен(ни) продукт(и), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP смята, че условията на разрешението(ята) за употреба лекарствения(ите) продукт(и), споменати по-горе, трябва да бъдат променени.