

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir και 100 mg voxilaprevir.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 111 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir και 50 mg voxilaprevir.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 55 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ, σχήματος κάψουλας, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 10 mm x 20 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «3» στην άλλη πλευρά.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ, σχήματος οβάλ, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 8 mm x 15 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «SVV» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vosevi ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Vosevi θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από HCV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Vosevi σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 30 kg είναι ένα δισκίο των 400 mg/100 mg/100 mg ή δύο δισκία των 200 mg/50 mg/50 mg, λαμβανόμενα από του στόματος, άπαξ ημερησίως με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι συνιστώμενες διάρκειες θεραπείας για όλους τους γονότυπους της HCV παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες διάρκειες θεραπείας για το Vosevi για όλους τους γονότυπους της HCV σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 30 kg

Πληθυσμός ασθενών	Διάρκεια θεραπείας
Πρωτοθεραπευόμενοι με ΑΔΑ ασθενείς χωρίς κίρρωση	8 εβδομάδες
Πρωτοθεραπευόμενοι με ΑΔΑ ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	12 εβδομάδες Σε ασθενείς με λοίμωξη από γονότυπο 3 μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της θεραπείας για 8 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1)
Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ΑΔΑ* χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	12 εβδομάδες

ΑΔΑ: άμεσης δράσης αντιικός παράγοντας

* Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ΑΔΑ είχαν εκτεθεί σε σχήματα συνδυασμού που περιείχαν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (χορηγούμενο με sofosbuvir και velpatasvir για λιγότερες από 12 εβδομάδες).

Παράλειψη δόσης

Εάν μία δόση του Vosevi παραλειφθεί και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν το(τα) δισκίο(α) το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση του Vosevi τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση του Vosevi.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν παρουσιαστεί έμετος εντός 4 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί μία πρόσθετη δόση του Vosevi. Εάν παρουσιαστεί έμετος πάνω από 4 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη δόση του Vosevi (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Vosevi δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) που απαιτούν διύλιση. Το Vosevi μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς προσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας A στην CPT [Child-Pugh-Turcotte]). Το Vosevi δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vosevi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και βάρους κάτω των 30 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν το(τα) δισκίο(α) ολόκληρο(α) με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Λόγω της πικρής γεύσης, συνιστάται το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο να μη μασιέται ή συνθλίβεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) και/ή του κυτοχρώματος Ρ450 (CYP) (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με ροσουβαστατίνη ή ετεξιλική δαβιγατράνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη όπως τα από στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά ή οι αντισυλληπτικοί κολπικοί δακτύλιοι (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη. Η βραδυκαρδία γενικά εμφανίστηκε σε διάστημα ωρών έως ημερών, αλλά περιστατικά με μεγαλύτερο χρόνο έως την έναρξη έχουν σημειωθεί κυρίως έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας του HCV.

Η αμιοδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Vosevi όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καρδιακή παρακολούθηση σε ενδονοσοκομειακές συνθήκες για τις πρώτες 48 ώρες από τη συγχορήγηση, μετά τις οποίες θα πρέπει να υπάρχει εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ή αυτοπαρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας σε καθημερινή βάση τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε καρδιακή παρακολούθηση, όπως περιγράφεται παραπάνω, θα πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Vosevi.

Όλοι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα ή χρησιμοποίησαν πρόσφατα αμιοδαρόνη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και θα πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από HCV/HBV

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Vosevi σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HCV/ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης του HBV, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες, κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ΑΔΑ. Θα πρέπει να διενεργείται εξέταση για HBV σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη θεραπείας. Οι ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HCV/HBV διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV και επομένως θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και ESRD που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Vosevi μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς προσαρμογή της δόσης όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Α στην CPT). Το Vosevi δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Β ή C στη CPT) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με μόσχευμα ήπατος

Δεν έχουν αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vosevi στη θεραπεία της λοίμωξης από HCV σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Η θεραπεία με το Vosevi σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2) θα πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gr ή μέτριους επαγωγείς του CYP

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr και/ή του CYP (π.χ. efavirenz, μοδαφινίλη, οξκαρβαζεπίνη ή ριφαπεντίνη) δύναται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir, του velpatasvir ή/και του voxilaprevir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Vosevi. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Vosevi (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ισχυρούς αναστολείς του OATP1B

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του OATP1B (π.χ. κυκλοσπορίνη) δύναται να αυξήσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις του voxilaprevir στο πλάσμα, η ασφάλεια του οποίου δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση των ισχυρών αναστολέων του OATP1B μαζί με το Vosevi (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Vosevi έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Vosevi και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση του Vosevi με το δισκίο συνδυασμού σταθερής

δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Vosevi ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντυικά άμεσης δράσης/DAA, οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία DAA πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπευτική τους αγωγή. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας DAA.

Εκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής έλλειψης λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το Vosevi περιέχει sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir, οποιοσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν προσδιοριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορεί να συμβούν με το Vosevi.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δυναμικό του Vosevi να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το velpatasvir και το voxilaprevir είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP), του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3. Η συγχορήγηση του Vosevi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να αυξήσει την έκθεση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων και των οποίων τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα συνδέονται με σοβαρά συμβάματα αντενδείκνυται (βλ. Πίνακα 2). Η ετεξιλική δαβιγατράνη (υπόστρωμα της P-gp) και η ροσουβαστατίνη (υπόστρωμα των OATP1B και BCRP) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 2).

Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Vosevi

Το sofosbuvir, το velpatasvir και το voxilaprevir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP. Το velpatasvir και το voxilaprevir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων OATP1B1 και OATP1B3. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir *in vitro* κυρίως από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 και του voxilaprevir κυρίως από το CYP3A4.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν την έκθεση του πλάσματος στο Vosevi
Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gp και/ή των CYP2B6, CYP2C8 ή CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir, του velpatasvir και/ή του voxilaprevir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Vosevi. Αντενδείκνυται η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το Vosevi (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr και/ή μέτριοι επαγωγείς του CYP (π.χ. efavirenz, μοδαφινίλη, οξκαρβαζεπίνη ή ριφαπεντίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir, του velpatasvir ή/και του voxilaprevir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Vosevi. Η συγχορήγηση με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται για το Vosevi (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 2).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν την έκθεση του Vosevi στο πλάσμα

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gr ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του sofosbuvir, του velpatasvir ή του voxilaprevir στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 ή το CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του velpatasvir ή του voxilaprevir στο πλάσμα. Δεν συνιστάται η χρήση ισχυρών αναστολέων του OATP1B (π.χ. κυκλοσπορίνη) ταυτόχρονα με το Vosevi (βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 2). Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το Vosevi μεσολαβούμενες από αναστολείς των P-gr, BCRP και CYP. Το Vosevi μπορεί να συγχορηγείται με αναστολείς των P-gr, BCRP και CYP.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vosevi.

Αντίκτυπος της θεραπείας DAA στα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ

Η φαρμακοκινητική των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το ήπαρ (π.χ. ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως είναι οι αναστολείς καλσινευρίνης) μπορεί να επηρεάζεται από τις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, που σχετίζονται με την κάθαρση του HCV.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη

Η ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αυξημένα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 2).

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Vosevi και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [geometric least-squares mean, GLSM] ήταν μέσα σε «↔», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια αλληλεπίδρασης). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir είτε με τα συστατικά του (sofosbuvir, velpatasvir και/ή voxilaprevir) ή είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το Vosevi. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Vosevi και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ					
<i>Αντιόξινα</i>					
π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου· ανθρακικό ασβέστιο (Η αύξηση στο γαστρικό pH μειώνει τη διαλυτότητα του velpatasvir)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιόξινων και του Vosevi.
<i>Ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων</i>					
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Vosevi Σιμετιδίνη ^δ Νιζατιδίνη ^δ Ρανιτιδίνη ^δ (Η αύξηση στο γαστρικό pH μειώνει τη διαλυτότητα του velpatasvir)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Οι ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται με ή σε απόσταση από το Vosevi σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Vosevi (Η αύξηση στο γαστρικό pH μειώνει τη διαλυτότητα του velpatasvir)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>					
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη 2 ώρες πριν από το Vosevi Λανσοπραζόλη ^δ Ραβεπραζόλη ^δ Παντοπραζόλη ^δ Εσομεπραζόλη ^δ (Η αύξηση στο γαστρικό pH μειώνει τη διαλυτότητα του velpatasvir)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορούν να χορηγηθούν με το Vosevi σε δόση που δεν υπερβαίνει τις συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg δόσεις.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg εφάπαξ δόση) ^γ Ομεπραζόλη χορηγούμενη 4 ώρες μετά το Vosevi (Η αύξηση στο γαστρικό pH μειώνει τη διαλυτότητα του velpatasvir)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIAPPYΘMIKA					
Αμιοδαρόνη	Είναι άγνωστη η επίδραση στις συγκεντρώσεις της αμιοδαρόνης, του voxilaprevir, του velpatasvir και του sofosbuvir.				Η συγχορήγηση της αμιοδαρόνης με σχήμα που περιέχει sofosbuvir μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία. Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Vosevi (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Διγοξίνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Η συγχορήγηση του Vosevi με διγοξίνη δύναται να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης.
Διγοξίνη (0,25 mg εφάπαξ δόση) ^ε + velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) (Αναστολή της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης-στο velpatasvir <i>Αναμένεται:</i> ↔ Velpatasvir <i>Παρατηρήθηκε:</i> Διγοξίνη				
		↑ 1,88 (1,71, 2,08)	↑ 1,34 (1,13, 1,60)		
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ					
Ετεξιλική δαβιγατράνη (75 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg εφάπαξ δόση) + voxilaprevir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} (Αναστολή της P-gp)	Η επίδραση στις συγκεντρώσεις των sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir δεν έχει μελετηθεί <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Παρατηρήθηκε:</i> Δαβιγατράνη				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με εξετιλική δαβιγατράνη (βλ. παράγραφο 4.3).
		↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Εδοξαμπάνη (Αναστολή του OATP1B1)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Εδοξαμπάνη (ενεργός μεταβολίτης) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Η συγχορήγηση του Vosevi με εδοξαμπάνη δεν συνιστάται. Εάν κριθεί απαραίτητη η χρήση άμεσου αναστολέα του παράγοντα Χα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χρήσης απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (Μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vosevi)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.				Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR όταν το Vosevi συγχορηγείται με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ					
Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη (Επαγωγή της P-gp και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Καρβαμαζεπίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir</p> <p>Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir</p>				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
		↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ					
Κετοконаζόλη (Αναστολή της P-gr και του CYP3A)	<p>Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir</p>				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή της κετοконаζόλης.
Κετοконаζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως) + velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} Ιτρακοναζόλη ^δ Ποσακοναζόλη ^δ Ισαβουκοναζόλη ^δ (Αναστολή της P-gr και του CYP3A)	<p>Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην κετοконаζόλη. Αναμένεται: ↔ Κετοконаζόλη</p> <p>Παρατηρήθηκε: Velpatasvir</p>				
		↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Βορικοναζόλη (Αναστολή του CYP3A)	<p>Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το voxilaprevir. Αναμένεται: ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir</p>				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή της βορικοναζόλης.
Βορικοναζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως) + voxilaprevir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	<p>Παρατηρήθηκε: Voxilaprevir</p>				
		↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ					
Ριφαμπικίνη (εφάπαξ δόση) (Αναστολή του OATP1B)	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το velpatasvir και το voxilaprevir. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Ριφαμπικίνη ↔ Sofosbuvir				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με την ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπικίνη (600 mg εφάπαξ δόση) + velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Ριφαμπικίνη (600 mg εφάπαξ δόση) + voxilaprevir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Ριφαμπικίνη (πολλαπλές δόσεις) (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της έκθεσης στην ριφαμπικίνη. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Ριφαμπικίνη				
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) + sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) + velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως) + voxilaprevir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Ριφαμπουτίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
		↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Ριφαπεντίνη (Επαγωγή της P-gr και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Vosevi με ριφαπεντίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχωρήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ					
Tenofovir disoproxil fumarate (Αναστολή της P-gr)	Το Vosevi έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir (αναστολή της P-gr). Παρατηρήθηκε μία αύξηση της έκθεσης στο tenofovir (AUC και C _{max}) της τάξεως περίπου του 40% κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με Vosevi και darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα tenofovir disoproxil fumarate και Vosevi θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του προϊόντος που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (600/200/300 mg/άπαξ ημερησίως) ^ζ + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ,η} (Επαγωγή των CYP)	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με τα sofosbuvir/velpatasvir <i>Αναμένεται:</i> ↓ Voxilaprevir				Η συγχωρήγηση του Vosevi με efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
	<i>Παρατηρήθηκε:</i>				
	Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14, 1,67)	↔		
Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)		
Emtricitabine/ριλιβιρίνη/tenofovir alafenamide (200/25/25 mg άπαξ ημερησίως) ^θ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg άπαξ ημερησίως) + voxilaprevir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i>				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή της emtricitabine/ριλιβιρίνης/tenofovir alafenamide.
	Ριλιβιρίνη	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Voxilaprevir	↔	↔	↔		
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ HIV					
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 + 100 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} (Αναστολή των OATP1B, P-gr και CYP3A)	Η επίδραση στην έκθεση σε atazanavir και ritonavir δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Η συγχωρήγηση του Vosevi με atazanavir αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση voxilaprevir. Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του Vosevi με θεραπευτικές αγωγές που περιέχουν atazanavir.
	<i>Παρατηρήθηκε:</i>				
	Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)		
Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)			

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg + 100 mg άπαξ ημερησίως)+ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως) [†] + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg άπαξ ημερησίως) + voxilaprevir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ} (Αναστολή των OATP1B, P-gp και CYP3A)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,74)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi, του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir) ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62, 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51, 1,97)	↑ 2,43 (2,15, 2,75)	↑ 4,00 (3,44, 4,65)	
Lopinavir (Αναστολή του OATP1B)	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Vosevi με θεραπευτικές αγωγές που περιέχουν lopinavir.
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ					
Raltegravir (400 mg δυο φορές ημερησίως) ^α + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200/300 mg άπαξ ημερησίως) [†] + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ, η}	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με τα sofosbuvir/velpatasvir <i>Αναμένεται:</i> ↔ Voxilaprevir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi, του raltegravir ή του emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi	
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (150/150/200/10 mg άπαξ ημερησίως) ^β + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg άπαξ ημερησίως) + voxilaprevir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ} (Αναστολή των OATP1B, P-gp/BCRP και CYP3A)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή του elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate.	
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44, 1,58)	↑ 3,50 (3,01, 4,07)		
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔			
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09, 1,48)	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30, 1,64)		
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)		
Dolutegravir (50 mg άπαξ ημερησίως) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^η	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με τα sofosbuvir/velpatasvir <i>Αναμένεται:</i> ↔ Voxilaprevir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή του dolutegravir.	
	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ						
Υπερικό (Επαγωγή της P-gp και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με υπερικό (βλ. παράγραφο 4.3).	
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ						
Ατορβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση μελέτηθηκε μόνο με το sofosbuvir/velpatasvir. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Voxilaprevir				Η ατορβαστατίνη μπορεί να χορηγείται μαζί με Vosevi σε δόση που δεν υπερβαίνει τα 20 mg ατορβαστατίνης.	
Ατορβαστατίνη (εφάπαξ δόση 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i> ατορβαστατίνη	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)			

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ροσουβαστατίνη	Η επίδραση στα sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir δεν έχει μελετηθεί <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir (400/100/100 mg μία φορά την ημέρα) + voxilaprevir (100 mg μία φορά την ημέρα) ^{στ} (Αναστολή του OATP1B και του BCRP)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Ροσουβαστατίνη	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Πραβαστατίνη	Η επίδραση στο sofosbuvir, το velpatasvir και το voxilaprevir δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Η πραβαστατίνη μπορεί να χορηγηθεί σε το Vosevi σε δόση που δεν υπερβαίνει τα 40 mg πραβαστατίνης.
Πραβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg μία φορά την ημέρα) + voxilaprevir (100 mg μία φορά την ημέρα) ^{στ} (Αναστολή του OATP1B)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Πραβαστατίνη	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Άλλες στατίνες (Αναστολή του OATP1B)	Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση στη φλουβαστατίνη, τη λοβαστατίνη, την πιταβαστατίνης και τη σιμβαστατίνη.				Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με το Vosevi.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ					
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί μόνο με το sofosbuvir <i>Αναμένεται:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή της μεθαδόνης.
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg ημερησίως]) + sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i> R-μεθαδόνη	↔	↔	↔	
	S-μεθαδόνη	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ					
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση) ^{στ} + sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^ε (Αναστολή του OATP1B ή της P-gp ή του BCRP)	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Κυκλοσπορίνη	↔	↔		Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Vosevi με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση) ^ε + velpatasvir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Κυκλοσπορίνη	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22, 2,01)	↑ 2,03 (1,51, 2,71)		
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση) ^ε + voxilaprevir (100 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	Κυκλοσπορίνη	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Τακρόλιμους	Η επίδραση στην έκθεση στο velpatasvir ή στο voxilaprevir δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vosevi ή του τακρόλιμους κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, μπορεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση) ^ε + sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Τακρόλιμους	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,09 (0,84, 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,43)	↑ 1,13 (0,81, 1,57)		
ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ					
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg άπαξ ημερησίως) + voxilaprevir (100 mg άπαξ ημερησίως) ^{στ}	<i>Παρατηρήθηκε:</i> Νορελγεστρομίνη	↔	↔	↔	Το Vosevi αντενδείκνυται μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών αντισυλληπτικών μεθόδων (π.χ. αντισύλληψη που περιέχει μόνο προγεστίνη ή μη ορμονικές αντισυλληπτικές μέθοδοι).
	Νοργεστρέλη	↔	↔	↔	
	Αιθινυλοιστραδιόλη	↔	↔	↔	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή/Πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) ^{α,β}				Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vosevi
	Ενεργό	C _{max}	AUC	C _{min}	
ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ					
Μοδαφινίλη (Επαγωγή της P-gp και των CYP)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Μοδαφινίλη ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Vosevi με μοδαφινίλη (βλ. παράγραφο 4.4)

- α. Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχορηγούνται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.
- β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.
- γ. Χαμηλότερο όριο έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70%.
- δ. Πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν σε κατηγορία στην οποία θα μπορούσαν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.
- ε. Όριο βιοϊσοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.
- στ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.
- ζ. Χορηγείται ως συνδυασμός σταθερής δόσης efavirenz, emtricitabine και tenofovir DF.
- η. Χορηγείται ως συνδυασμός σταθερής δόσης sofosbuvir, velpatasvir.
- θ. Χορηγείται ως συνδυασμός σταθερής δόσης emtricitabine, rilpivirine και tenofovir alafenamide.
- ι. Χορηγείται ως συνδυασμός σταθερής δόσης emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate.
- ια. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 50-200%.
- ιβ. Χορηγείται ως συνδυασμός σταθερής δόσης elvitegravir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir alafenamide.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση του sofosbuvir, του velpatasvir, του voxilaprevir ή του Vosevi στις έγκυες γυναίκες.

Sofosbuvir

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επιτεύχθηκαν για το sofosbuvir στον αρουραίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Velpatasvir

Μελέτες σε ζώα έδειξαν πιθανή σύνδεση με την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Voxilaprevir

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, δεν συνιστάται η χρήση του Vosevi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sofosbuvir, οι μεταβολίτες του sofosbuvir, το velpatasvir ή το voxilaprevir απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του velpatasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα. Μετά τη χορήγησή του σε θηλάζοντες αρουραίους, το voxilaprevir ανιχνεύθηκε στο πλάσμα των θηλάζόντων νεογνών.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Vosevi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Vosevi στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις του sofosbuvir, του velpatasvir ή του voxilaprevir στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vosevi δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 2 και 3, η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,1% για ασθενείς που έλαβαν sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir επί 8 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ εκείνων που έλαβαν sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για 12 εβδομάδες στις βασικές κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Vosevi βασίζεται σε δεδομένα ασφάλειας από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που έχουν διαπιστωθεί με το Vosevi

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
Συχνές	κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	εξάνθημα
Όχι συχνές	αγγειοοίδημα ^α
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές	μυαλγία
Όχι συχνές	μυϊκός σπασμός
<i>Παρακλινικές εργαστηριακές εξετάσεις:</i>	
Συχνές	αυξημένη ολική χολερυθρίνη

α. Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στο πλαίσιο της μετεγκριτικής παρακολούθησης προϊόντων που περιέχουν sofosbuvir/velpatasvir

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Vosevi σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω βασίζεται σε δεδομένα από 21 πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2, 3 ή 4 (χωρίς κίρρωση) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Vosevi για 8 εβδομάδες σε κλινική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 (μελέτη 1175). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συνήδαν με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Vosevi σε ενήλικες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δερματικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: σύνδρομο Stevens-Johnson

Παθολογικές εργαστηριακές τιμές

Ολική χολερυθρίνη

Στις κλινικές δοκιμές Φάσης 3 παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης μικρότερες από ή ίσες με 1,5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο στο 4% των ασθενών χωρίς κίρρωση και στο 10% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, λόγω αναστολής του OATP1B1 και του OATP1B3 από το voxilaprevir. Τα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης μειώθηκαν μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το Vosevi.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια του sofosbuvir σε συνδυασμό σταθερής δόσης με ledipasvir ή velpatasvir έχει μελετηθεί σε 154 ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (Μελέτη 4062 και Μελέτη 4063). Σε αυτό το περιβάλλον, η έκθεση του μεταβολίτη του sofosbuvir GS-331007 αυξάνεται κατά 20 φορές, υπερβαίνοντας τα επίπεδα στα οποία έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε προκλινικές δοκιμές. Σε αυτό το περιορισμένο σύνολο κλινικών δεδομένων για την ασφάλεια, το ποσοστό ανεπιθύμητων συμβάντων και θανάτων δεν ήταν εμφανώς αυξημένο σε σχέση με το αναμενόμενο σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του sofosbuvir, του velpatasvir και του voxilaprevir ήταν εφάπαξ δόσεις των 1.200 mg, 500 mg και 900 mg, αντίστοιχα. Σε μελέτες με υγιείς ενήλικους εθελοντές με το sofosbuvir και το velpatasvir δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν voxilaprevir 900 mg ήταν διάρροια (34%), ναυτία (17%) και κεφαλαλγία (9%).

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Vosevi. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Vosevi συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του velpatasvir ή του voxilaprevir καθώς το velpatasvir και το voxilaprevir δεσμεύονται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, Άμεσης δράσης αντιικά, κωδικός ATC: J05AP56

Μηχανισμός δράσης

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Σε μία βιοχημική δοκιμασία, το GS-461203 ανέστειλε τη δράση πολυμεράσης της ανασυνδυασμένης NS5B από γονότυπους 1b, 2a, 3a και 4a του HCV. Το GS-461203 δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Το velpatasvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή.

Το voxilaprevir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της πρωτεάσης NS3/4A του HCV. Το voxilaprevir δρα ως μη ομοιοπολικός, αντιστρεπτός αναστολέας της πρωτεάσης NS3/4A.

Αντιική δράση

Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) του sofosbuvir, του velpatasvir και του voxilaprevir έναντι των πλήρους μήκους ή των χμιαϊκών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν τις αλληλουχίες των πρωτεασών NS5B, NS5A και NS3 από τα εργαστηριακά στελέχη παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Οι τιμές EC_{50} του sofosbuvir, του velpatasvir και του voxilaprevir έναντι κλινικών απομονωμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 4: Η δράση του sofosbuvir, του velpatasvir και του voxilaprevir έναντι των πλήρους μήκους ή των χμιαϊκών εργαστηριακών ρεπλικονίων

Γονότυπος ρεπλικονίου	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a	Voxilaprevir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005-0,016 ^γ	3,7-4,5 ^e
2b	15 ^β	0,002-0,006 ^γ	1,8-6,6 ^{στ}
3a	50	0,004	6,1 ^{στ}
4a	40	0,009	2,9 ^e
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^β	0,021-0,054 ^δ	1,9 ^{στ}

Γονότυπος ρεπλικονίου	Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvir EC ₅₀ , nM ^a	Voxilaprevir EC ₅₀ , nM ^a
6a	14-25 ^β	0,006-0,009	3,0-4,0 ^ε
6e	Δ/δ	0,130 ^δ	0,33 ^{στ}
6η	Δ/δ	Δ/δ	2,9 ^{στ}

Δ/δ: Δεν διατίθεται.

α. Η μέση τιμή από πολλαπλά πειράματα του ίδιου εργαστηριακού ρεπλικονίου.

β. Σταθερά χημικά ρεπλικόνια 1b που φέρουν γονίδια NS5B από γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για δοκιμές.

γ. Δεδομένα από διάφορα στελέχη των ρεπλικονίων NS5A πλήρους μήκους ή χημικών ρεπλικονίων του NS5A που φέρουν γονίδια NS5A πλήρους μήκους, τα οποία περιέχουν τους πολυμορφισμούς L31 ή M31.

δ. Δεδομένα από κάποιο χημικό ρεπλικόνιο του NS5A που φέρει τα αμινοξέα 9-184 του NS5A.

ε. Σταθερές κυτταρικές γραμμές που εκφράζουν ρεπλικόνια που κωδικοποιούν το γονίδιο της Renilla luciferase.

στ. Δεδομένα που ελήφθησαν από παροδικά διαμολυσμένα ρεπλικόνια.

Πίνακας 5: Η δράση του sofosbuvir, του velpatasvir και του voxilaprevir έναντι παροδικών ρεπλικονίων που περιέχουν πρωτεάση NS5A, NS5B ή NS3 από κλινικά απομονώματα

Γονότυπος ρεπλικονίου	Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5B από κλινικά απομονώματα		Ρεπλικόνια που περιέχουν NS5A από κλινικά απομονώματα		Ρεπλικόνια που περιέχουν πρωτεάση NS3 από κλινικά απομονώματα	
	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC ₅₀ του sofosbuvir, nM (εύρος)	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC ₅₀ του velpatasvir, nM (εύρος)	Αριθμός κλινικών απομονωμάτων	Διάμεση EC ₅₀ του voxilaprevir, nM (εύρος)
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	Δ/δ	Δ/δ	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	Δ/δ	Δ/δ	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	Δ/δ	Δ/δ	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 Δ/δ
5a	Δ/δ	Δ/δ	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	Δ/δ	Δ/δ	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	Δ/δ	Δ/δ	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

Δ/δ: Δεν διατίθεται.

Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του velpatasvir και του voxilaprevir κατά 13 και 6,8 φορές, αντίστοιχα, έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Για το sofosbuvir, επιλέχθηκε η υποκατάσταση S282T της NS5B στα ρεπλικόνια γονότυπου 1-6 και συσχέτιστηκε με μειωμένη κατά 2 έως 18 φορές ευαισθησία στο sofosbuvir.

Για το velpatasvir στα ρεπλικόνια γονότυπου 1-6, οι σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις που επιλέχθηκαν σε 2 ή περισσότερους γονότυπους ήταν οι L31I/V και Y93H. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιγένεση σχετιζόμενων με την αντοχή παραλλαγών (RAV) της NS5A κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο velpatasvir είναι οι M28G,

A92K και Y93H/N/R/W στον γονότυπο 1a, ο A92K στον γονότυπο 1b, οι C92T και Y93H/N στον γονότυπο 2b, ο Y93H στον γονότυπο 3, καθώς και οι L31V και P32A/L/Q/R στον γονότυπο 6. Καμία μεμονωμένη RAV που δοκιμάστηκε στους γονότυπους 2a, 4a ή 5a δεν επέφερε μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο velpatasvir.

Για το voxilaprevir στα ρεπλικόνια γονότυπου 1-6, οι σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις που επιλέχθηκαν σε 2 ή περισσότερους γονότυπους ήταν οι Q41H, A156V/T/L και D168E/H/Y. Η κατευθυνόμενη ως προς τη θέση μεταλλαξιγένεση γνωστών RAV της NS3 κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο voxilaprevir είναι οι A156V, A156T ή A156L στους γονότυπους 1a, 1b, 2a, 3a και 4. Καμία μεμονωμένη RAV που δοκιμάστηκε στους γονότυπους 2b, 5a ή 6a δεν επέφερε μείωση > 100 φορές στην ευαισθησία στο voxilaprevir.

Τόσο για το velpatasvir όσο και για το voxilaprevir, οι συνδυασμοί RAV σε πολλές περιπτώσεις κατέδειξαν μεγαλύτερες μειώσεις στην ευαισθησία από ό,τι μια RAV από μόνη της.

Διασταυρούμενη αντοχή σε κυτταρική καλλιέργεια

Το Voxilaprevir είναι δραστικό *in vitro* έναντι των περισσότερων RAV της NS3 που προσδίδουν αντοχή στους αναστολείς της πρωτεάσης NS3/4A πρώτης γενιάς. Επιπλέον, το velpatasvir είναι δραστικό *in vitro* έναντι των περισσότερων RAV της NS5A που προσδίδουν αντοχή στο ledipasvir και το daclatasvir. Το sofosbuvir, το velpatasvir, και το voxilaprevir ήταν πλήρως δραστικά έναντι των υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλες κατηγορίες ΑΔΑ με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, π.χ. το voxilaprevir ήταν πλήρως δραστικό έναντι των RAV της NS5A και του NI της NS5B.

Σε κλινικές μελέτες

Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ

Από τους 263 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα της NS5A και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για 12 εβδομάδες στην POLARIS-1 (βλ. Πίνακα 10), οι 7 από τους 263 (3%) ασθενείς (2 με γονότυπο 1, 4 με γονότυπο 3 και 1 με γονότυπο 4) δεν πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12) και πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής, 6 παρουσίασαν υποτροπή και 1 παρουσίασε ιολογική διαφυγή με φαρμακοκινητικά δεδομένα συμβατά με μη συμμόρφωση. Ο ασθενής με γονότυπο 1a και ιολογική διαφυγή ανέπτυξε τις RAV L31M και Y93H της NS5A. Ένας ασθενής με γονότυπο 4d που παρουσίασε υποτροπή ανέπτυξε την RAV Y93H της NS5A. Καμία RAV για τον νουκλεοσιδικό αναστολέα (NI) των NS3, NS5A ή NS5B δεν παρατηρήθηκε στους υπόλοιπους 5 ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή.

Από τους 182 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για 12 εβδομάδες στην POLARIS-4 (βλ. Πίνακα 11), ο 1 από τους 182 (1%) ασθενείς παρουσίασε υποτροπή και πληρούσε τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής. Δεν παρατηρήθηκε καμία RAV για τον NI των NS3, NS5A ή NS5B σε αυτόν τον προσβεβλημένο από γονότυπο 1a HCV ασθενή.

Μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ενήλικες ασθενείς

Στην ομάδα θεραπείας διάρκειας 8 εβδομάδων με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir της POLARIS-2 (βλ. Πίνακα 12), συνολικά 21 από 501 (4%) ασθενείς (16 με γονότυπο 1, 2 με γονότυπο 2, 2 με γονότυπο 4 και 1 με γονότυπο 5) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω υποτροπής. Από αυτούς τους 21 ασθενείς, 1 ασθενής είχε τον ιό και παρουσίαζε τις RAV Q30R και L31M της NS5A κατά την αποτυχία. Δεν παρατηρήθηκε καμία RAV για τον NI των NS3 και NS5B σε οποιονδήποτε από αυτούς τους 21 ασθενείς κατά την αποτυχία. Στην ομάδα θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων με sofosbuvir/velpatasvir, συνολικά 3 από 440 (1%) ασθενείς (2 με γονότυπο 1, 1 με γονότυπο 4) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω υποτροπής. Από αυτούς τους 3 ασθενείς, 1 ασθενής (33%) είχε τον ιό και παρουσίαζε τις RAV Y93N της NS5A κατά την αποτυχία. Δεν παρατηρήθηκε καμία RAV για τον NI των NS3 and NS5B σε οποιονδήποτε από αυτούς τους 3 ασθενείς.

Στην ομάδα θεραπείας διάρκειας 8 εβδομάδων με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir της POLARIS-3 (βλ. Πίνακα 14), 2 από τους 110 (2%) ασθενείς (με γονότυπο 3) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω υποτροπής. Δεν παρατηρήθηκε καμία RAV για τον ΝΙ των NS3, NS5A, ή NS5B σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς. Στην ομάδα θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων με sofosbuvir/velpatasvir, 2 από 109 (2%) ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας. Και οι δύο ασθενείς είχαν τον ιό και παρουσίαζαν τις RAV Y93H της NS5A κατά την αποτυχία. Δεν παρατηρήθηκε καμία RAV για τον ΝΙ των NS3 ή NS5B σε κανέναν από αυτούς τους ασθενείς.

Επίδραση των παραλλαγών του HCV που συσχετίζονται με την αντοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών RAV της NS3 και της NS5A κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπευτική αγωγή με ΑΔΑ και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για 12 εβδομάδες στις POLARIS-1 και POLARIS-4. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Η SVR12 σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ με ή χωρίς RAV της NS3 ή της NS5A κατά την έναρξη ανά μελέτη

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 εβδομάδες	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Καμία RAV της NS3 ή της NS5A	98% (42/43)	99% (85/86)
Οποιαδήποτε RAV της NS3 ή της NS5A	97% (199/205)	100% (83/83)
Μόνο NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Μόνο NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 και NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
Μη προσδιορισμένες RAV τόσο για την NS3 όσο και για την NS5A ^α	100% (12/12)	100% (10/10)

α. Ασθενείς με αποτυχία αλληλούχισης γονιδίου NS3 ή/και NS5A

Επιτεύχθηκε SVR12 σε 18 από τους 19 (95%) ασθενείς που είχαν RAV για τον ΝΙ της NS5B κατά την έναρξη στην POLARIS-1, συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών που είχαν τον ιό με τη RAV S282T για τον ΝΙ της NS5B παράλληλα με RAV της NS5A κατά την έναρξη. Στην POLARIS-4, συνολικά 14 ασθενείς είχαν τον ιό με RAV για τον ΝΙ της NS5B κατά την έναρξη και όλοι πέτυχαν SVR12.

Μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ενήλικες ασθενείς

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών RAV της NS3 και της NS5A κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπευτική αγωγή με ΑΔΑ και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir για 8 εβδομάδες στις POLARIS-2 και POLARIS-3. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Η SVR12 σε πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ασθενείς με και χωρίς RAV της NS3 ή της NS5A κατά την έναρξη ανά μελέτη

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8 εβδομάδες	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Καμία RAV της NS3 ή της NS5A	98% (224/229)	98% (80/82)
Οποιαδήποτε RAV της NS3 ή της NS5A	94% (234/250)	100% (23/23)
Μόνο NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Μόνο NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 και NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
Μη προσδιορισμένες RAV τόσο για την NS3 όσο και για την NS5A ^α	100% (19/19)	100% (3/3)

α. Ασθενείς με αποτυχία αλληλούχισης γονιδίου NS3 ή/και NS5A

Η SVR12 επιτεύχθηκε και στους 39 ασθενείς που είχαν NS5B NI RAV κατά την έναρξη στην POLARIS-2 και 2 από τους 3 (67%) ασθενείς στην POLARIS-3. Δεν ανιχνεύθηκε η RAV S282T για τον NI της NS5B σε κανέναν ασθενή στις μελέτες POLARIS-2 και POLARIS-3. Μεταξύ των ασθενών με γονότυπο 1a στην POLARIS-2, η SVR12 ήταν 87% (53/61) για τα άτομα με RAV Q80K/L/R και 94% (99/105) για τα άτομα χωρίς RAV Q80K/L/R.

Μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε μια μελέτη Φάσης 2, ελήφθησαν κατά την έναρξη αλληλουχίες NS3, NS5A και NS5B για 21 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών έως κάτω των 18 ετών οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σχήματα ΑΔΑ. Από τους 21 ασθενείς, ανιχνεύθηκαν RAV για τον NI της NS3, NS5A ή/και NS5B NI κατά την έναρξη σε 1, 10 και 3 ασθενείς, αντίστοιχα. Έπειτα από θεραπεία με το Vosevi για 8 εβδομάδες, επιτεύχθηκε SVR12 και στους 21 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων όλων των ασθενών με παρουσία RAV για τον NI της NS3, NS5A ή/και NS5B κατά την έναρξη.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) αξιολογήθηκε σε τέσσερις μελέτες Φάσης 3 σε ενήλικες, σε δύο μελέτες σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ και σε δύο μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 έως 6 χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 8. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για όλες τις μελέτες παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 9.

Πίνακας 8: Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Vosevi

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη και διάρκεια μελέτης (Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία)	Συμπληρωματικές πληροφορίες για τη μελέτη
POLARIS-1 (τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή)	Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα της NS5A, GT1-6, με ή χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 12 εβδομάδες (N=263) Εικονικό φάρμακο 12 εβδομάδες (N=152) 	Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία οι ασθενείς με λοίμωξη GT1 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε SOF/VEL/VOX ή σε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς με λοίμωξη GT2-6 εντάχθηκαν μόνο στην ομάδα SOF/VEL/VOX 12 εβδομάδων.
POLARIS-4 (ανοικτής επισήμανσης)	Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ (που δεν έχουν λάβει αναστολέα της NS5A), GT1-6, με ή χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (N=182) SOF/VEL 12 εβδομάδες (N=151) 	Οι ασθενείς με λοίμωξη GT1-3 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε SOF/VEL/VOX ή σε SOF/VEL για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς με λοίμωξη GT4-6 εντάχθηκαν μόνο στην ομάδα SOF/VEL/VOX 12 εβδομάδων.
POLARIS-2 (ανοικτής επισήμανσης)	Πρωτοθεραπευόμενο ι με ΑΔΑ ασθενείς, GT 1, 2, 4, 5 ή 6, με ή χωρίς κίρρωση GT3 χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδες (N=501) SOF/VEL 12 εβδομάδες (N=440) 	Οι ασθενείς με GT1-4 τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε SOF/VEL/VOX για 8 εβδομάδες ή σε SOF/VEL για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς με λοίμωξη GT5-6 εντάχθηκαν μόνο στην ομάδα SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδων.
POLARIS-3 (ανοικτής επισήμανσης)	Πρωτοθεραπευόμενο ι με ΑΔΑ ασθενείς με GT 3 και κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδες (N=110) SOF/VEL 12 εβδομάδες (N=109) 	Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε SOF/VEL/VOX για 8 εβδομάδες ή σε SOF/VEL για 12 εβδομάδες.

ΑΔΑ: άμεσης δράσης αντιικό, GT: γονότυπος, SOF: sofosbuvir, VEL: velpatasvir, VOX: voxilaprevir

Πίνακας 9: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των εγγεγραμμένων ασθενών στις μελέτες POLARIS-1, -2, -3 και -4

Χαρακτηριστικά ασθενούς	Μελέτες με ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ		Μελέτες με πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ασθενείς	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Διάμεση ηλικία (έτη) (εύρος)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Φύλο Άρρεν	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Φυλή</i>				
Μαύροι/Αφροαμερικάνοι	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Λευκοί	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Ισπανόφωνοι/Λατινοαμερικάνοι	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Γονότυπος 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Γονότυπος 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Γονότυπος 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Γονότυπος 4	5% (22)	5.7% (19)	13% (120)	0
Γονότυπος 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Γονότυπος 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
HCV RNA ≥ 800.000 IU/mL	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Αντιρροπούμενη κίρρωση	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Ερευνητικό κέντρο</i>				
Η.Π.Α.	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Εκτός Η.Π.Α.	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (έκδοση 2.0), με χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 15 IU ανά ml. Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR12), η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV.

*Κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ
Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα της NS5A (POLARIS-1)*

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει την SVR12 κατά γονότυπους HCV για τη μελέτη POLARIS-1. Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ της προηγούμενης αποτυχίας με ΑΔΑ και της πρώτης δόσης του Vosevί για ασθενείς που εντάχθηκαν στην POLARIS-1 ήταν 39 εβδομάδες (εύρος: 11 έως 299 εβδομάδες). Κανένας ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν πέτυχε SVR4.

Πίνακας 10: Η SVR12 σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα της NS5A κατά γονότυπο HCV στη μελέτη POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 εβδομάδες (n = 263)								
	Σύνολο (όλοι οι GT) ^α (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)	Σύνολο ^β (n = 150)					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>									
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία ^γ	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Υποτροπή ^δ	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6

	SOF/VEL/VOX 12 εβδομάδες (n = 263)								
	Σύνολο (όλοι οι GT) ^α (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)	Σύνολο ^β (n = 150)					
Άλλο ^ε	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = γονότυπος

* Οι συνηθέστεροι προηγούμενοι αναστολείς της NS5A ήταν το ledipasvir (LDV) (51%), το daclatasvir (27%) και το ombitasvir (11%).

α. Ένας ασθενής με μη προσδιορισμένο γονότυπο πέτυχε SVR12.

β. Τέσσερις ασθενείς είχαν υποτύπους γονότυπου 1 διαφορετικούς από γονότυπο 1a ή γονότυπο 1b. Όλοι οι ασθενείς (και οι 4) πέτυχαν SVR12.

γ. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για τον 1 ασθενή που παρουσίασε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία ήταν συμβατά με μη συμμόρφωση.

δ. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

ε. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς με ελλιπή δεδομένα και όσους ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία πριν από την ιολογική καταστολή.

Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει ΑΔΑ και δεν έχουν λάβει αναστολέα της NS5A (POLARIS-4)

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει την SVR12 κατά γονότυπο HCV και ιολογική έκβαση για τη μελέτη POLARIS-4. Ο διάμεσος χρόνος μεταξύ της προηγούμενης αποτυχίας με ΑΔΑ και της πρώτης δόσης του Vosevi ή των sofosbuvir/velpatasvir για ασθενείς που εντάχθηκαν στην POLARIS-4 ήταν 76 εβδομάδες (εύρος: 10 έως 549 εβδομάδες).

Πίνακας 11: Η SVR12 κατά γονότυπο HCV και ιολογική έκβαση στη μελέτη POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 εβδομάδες (n = 182)	SOF/VEL 12 εβδομάδες (n = 151)
Συνολική SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)
Γονότυπος 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Γονότυπος 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Γονότυπος 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Γονότυπος 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Γονότυπος 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Γονότυπος 4	100% (19/19)	0/0
<i>Έκβαση για τους ασθενείς χωρίς SVR</i>		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία ^α	0/182	1% (1/151)
Υποτροπή ^β	1% (1/182)	9% (14/150)
Άλλο ^γ	2% (3/182)	0/151

α. Η πλειοψηφία των ασθενών (85%) είχε προηγουμένως παρουσιάσει αποτυχία με τη λήψη αγωγής που περιείχε sofosbuvir.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς με ελλείποντα δεδομένα και όσους ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία πριν από την ιολογική καταστολή.

Κλινικές μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ασθενείς

Πρωτοθεραπευόμενοι με ΑΔΑ ενήλικες με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 (POLARIS-2)

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει την SVR12 κατά γονότυπο HCV και ιολογική έκβαση για τη μελέτη POLARIS-2.

Πίνακας 12: Η SVR12 κατά γονότυπο HCV και ιολογική έκβαση στη μελέτη POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδες (n = 501)	SOF/VEL 12 εβδομάδες (n = 440)
Συνολική SVR12^α	95% (477/501)	98% (432/440)
Γονότυπος 1 ^β	93% (217/233)	98% (228/232)
Γονότυπος 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Γονότυπος 1b	97% (61/63)	97% (57/59)

	SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδες (n = 501)	SOF/VEL 12 εβδομάδες (n = 440)
Γονότυπος 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Γονότυπος 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Γονότυπος 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Γονότυπος 5	94% (17/18)	0/0
Γονότυπος 6	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/501	0/440
Υποτροπή ^γ	4% (21/498)	1% (3/439)
Άλλο ^δ	1% (3/501)	1% (5/440)

* Το 23% των ασθενών που εγγράφηκαν στη μελέτη POLARIS-2 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με βάση την ιντερφερόνη.

α. Δύο ασθενείς με μη προσδιορισμένο γονότυπο στην ομάδα SOF/VEL/VOX πέτυχαν SVR12.

β. Δύο ασθενείς είχαν υποτύπους του γονότυπου 1 διαφορετικούς από τον γονότυπο 1a ή τον γονότυπο 1b. Αμφότεροι οι ασθενείς πέτυχαν SVR12.

γ. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

δ. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς με ελλιπή δεδομένα και όσους διέκοψαν τη θεραπεία πριν από την ιολογική καταστολή.

Η θεραπεία με το Vosevi για 8 εβδομάδες στην POLARIS-2 δεν κατέδειξε μη κατωτερότητα έναντι της θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir για 12 εβδομάδες με ένα προκαθορισμένο περιθώριο -5%. Η διαφορά στην SVR12 ήταν αποτέλεσμα εντός χαμηλότερου ποσοστού ανταπόκρισης σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και/ή κίρρωση. Σε ασθενείς με γονότυπο 1a χωρίς κίρρωση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Vosevi για 8 εβδομάδες, η έκβαση επηρεάστηκε από τους ακόλουθους αρχικούς παράγοντες: BMI ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B μη-CC, HCV RNA ≥ 800.000 IU/ml. Το SVR12 ήταν 98% μεταξύ των ατόμων που είχαν δύο ή λιγότερους παράγοντες και 81% μεταξύ των ατόμων με τρεις ή τέσσερις παράγοντες. Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει την SVR12 κατά γονότυπο HCV ανά κατάσταση κίρρωσης για τη μελέτη POLARIS-2.

Πίνακας 13: Η SVR12 κατά γονότυπο HCV και ιολογική έκβαση σε ασθενείς χωρίς κίρρωση ή με κίρρωση που έλαβαν το Vosevi για 8 εβδομάδες στη μελέτη POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδες	
	Χωρίς κίρρωση (411/501)	Με κίρρωση (90/501)
Συνολική SVR12^α	96% (395/411)	91% (82/90)
Γονότυπος 1 ^β	94% (162/172)	90% (55/61)
Γονότυπος 1a	92% (109/118) ^γ	90% (46/51)
Γονότυπος 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Γονότυπος 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Γονότυπος 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Γονότυπος 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Γονότυπος 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Γονότυπος 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/411	0/90
Υποτροπή ^δ	3% (14/409)	8% (7/89)
Άλλο ^ε	< 1% (2/411)	1% (1/90)

α. Δύο ασθενείς χωρίς κίρρωση με μη προσδιορισμένο γονότυπο στην ομάδα SOF/VEL/VOX πέτυχαν SVR12.

β. Ένας ασθενής χωρίς κίρρωση είχε υποτύπο γονότυπου 1 διαφορετικό από τον γονότυπο 1a ή τον γονότυπο 1b. Ο ασθενής πέτυχε SVR12.

γ. Το ποσοστό SVR12 είναι 89% στους ασθενείς με γονότυπο 1a που εγγράφηκαν σε κέντρα των Η.Π.Α. και 97% στους ασθενείς με γονότυπο 1a που εγγράφηκαν σε κέντρα εκτός των Η.Π.Α.

δ. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

ε. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς με ελλιπή δεδομένα και όσους διέκοψαν τη θεραπεία πριν από την ιολογική καταστολή.

Πρωτοθεραπευόμενοι με ΑΔΑ ενήλικες με λοίμωξη από HCV γονότυπου 3 και αντιρροπούμενη κίρρωση (POLARIS-3)

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει την SVR12 και την ιολογική έκβαση για τη μελέτη POLARIS-3.

Πίνακας 14: Η SVR12 και η ιολογική έκβαση στη μελέτη POLARIS-3 (HCV γονότυπου 3 με αντιρροπούμενη κίρρωση)*

	SOF/VEL/VOX 8 εβδομάδες (n = 110)	SOF/VEL 12 εβδομάδες (n = 109)
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/110	1% (1/109)
Υποτροπή ^α	2% (2/108)	1% (1/107)
Άλλο ^β	2% (2/110)	2% (2/109)

* Το 29% των ασθενών που εγγράφηκαν στη μελέτη POLARIS-3 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με βάση την ιντερφερόνη.

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. Ο όρος «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς με ελλιπή δεδομένα και όσους διέκοψαν τη θεραπεία πριν από την ιολογική καταστολή.

Ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με σχήματα που περιείχαν sofosbuvir/velpatasvir
Η θεραπεία με Vosevi για 12 εβδομάδες αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με σχήμα που περιείχε sofosbuvir/velpatasvir. Ο διάμεσος χρόνος έως την επανάληψη της θεραπείας ήταν 414 ημέρες (εύρος 198-1271). Από τους 31 ασθενείς που εγγράφηκαν, το 74% (23/31) ήταν άρρενες, το 81% (25/31) ήταν λευκοί, το 71% (22/31) είχε δείκτη μάζας σώματος κατά την έναρξη < 30 kg/m², το 48% (15/31) είχε αντιρροπούμενη κίρρωση, το 58% (18/31) είχε προηγουμένως λάβει sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir, και το 42% (13/31) είχε προηγουμένως λάβει sofosbuvir και velpatasvir. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31), 1b, 13% (4/31)]) ή γονότυπου 3 (26% (8/31)). Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 100% (31/31).

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το Vosevi συμπεριέλαβαν 189 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (17% του συνολικού αριθμού των ασθενών στις κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3). Τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα 8 εβδομάδων θεραπείας με sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV ηλικίας 12 ετών και άνω αξιολογήθηκε σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 (Μελέτη 1175) σε 21 πρωτοθεραπευόμενους με ΑΔΑ ασθενείς.

Από τους 21 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν τα 14 έτη (εύρος: 12-16), το 62% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 76% ήταν λευκοί, το 5% ήταν μαύροι, το 10% ήταν ασιατικής καταγωγής και το 10% ήταν ισπανικής/λατινοαμερικανικής καταγωγής. Το μέσο βάρος ήταν 54 kg (εύρος: 38-86 kg), ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 20,5 kg/m² (εύρος: 17-32 kg/m²) και το 52% είχε επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη ≥ 800.000 IU/ml. Τα ποσοστά των ασθενών με HCV γονότυπου 1, 2, 3 και 4 ήταν 29%, 19%, 43% και 10% και κανένας από τους ασθενείς δεν είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (76%) είχε προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης. Το ποσοστό SVR12 ήταν συνολικά 100%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir και του voxilaprevir αξιολογήθηκαν σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Sofosbuvir

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Vosevi, το sofosbuvir απορροφήθηκε ταχέως και η ανώτατη διάμεση συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρήθηκε 2 ώρες μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε 4 ώρες μετά τη δόση. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η AUC₀₋₂₄ μέσης σταθεροποιημένης κατάστασης και η C_{max} για το sofosbuvir (n = 1038) ήταν 1665 ng•hr/ml και 678 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC₀₋₂₄ μέσης σταθεροποιημένης κατάστασης και η C_{max} του GS-331007 (n = 1593) ήταν 12834 ng•hr/ml και 744 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Velpatasvir

Οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις του velpatasvir παρατηρήθηκαν στις 4 ώρες μετά τη δόση. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η AUC₀₋₂₄ μέσης σταθεροποιημένης κατάστασης και η C_{max} του velpatasvir (n = 1595) ήταν 4041 ng•hr/ml και 311 ng/ml, αντίστοιχα. Σε σχέση με τα υγιή άτομα (n = 137), η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του velpatasvir ήταν κατά 41% χαμηλότερη και κατά 39% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Voxilaprevir

Οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις του voxilaprevir παρατηρήθηκαν στις 4 ώρες μετά τη δόση. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV, η AUC₀₋₂₄ μέσης σταθεροποιημένης κατάστασης και η C_{max} του voxilaprevir (n = 1591) ήταν 2577 ng•hr/ml και 192 ng/ml, αντίστοιχα. Σε σχέση με τα υγιή άτομα (n = 63), η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του voxilaprevir ήταν αμφότερες κατά 260% υψηλότερες στους ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

Επιδράσεις της τροφής

Όταν το Vosevi ή όλα τα συστατικά του μαζί χορηγήθηκαν με τροφή, η AUC_{0-inf} και η C_{max} του sofosbuvir ήταν κατά 64% έως 144% και κατά 9% έως 76% υψηλότερες, αντίστοιχα. Η AUC_{0-inf} και η C_{max} του velpatasvir ήταν 40% έως 166% και 37% έως 187% υψηλότερες, αντίστοιχα, και η AUC_{0-inf} και η C_{max} του voxilaprevir ήταν 112% έως 435% και 147% έως 680% υψηλότερες, αντίστοιχα. Η AUC_{0-inf} του GS-331007 παρέμεινε αμετάβλητη και η C_{max} του ήταν 19% έως 35% χαμηλότερη, όταν το Vosevi ή όλα τα συστατικά του μαζί χορηγήθηκαν με τροφή.

Κατανομή

Το sofosbuvir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 με πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Το velpatasvir συνδέεται σε ποσοστό > 99% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 0,09 µg/ml έως 1,8 µg/ml. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,5 και 0,7.

Το voxilaprevir συνδέεται σε ποσοστό > 99% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Μετά από εφάπαξ δόση 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,5 και 0,8.

Βιομετασχηματισμός

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη A (CatA) ή καρβοξυλεστεράση 1 (CES1) και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το

νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμησης τριάδας ιστιδίνης 1 (HINT1) ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δρατικότητα *in vitro*. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, το GS-331007 αντιπροσώπευε περίπου ποσοστό > 90% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Το velpatasvir είναι κυρίως υπόστρωμα των CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Μετά από εφάπαξ δόση των 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, το μεγαλύτερο μέρος (> 98%) της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν από το μητρικό φάρμακο. Το μονοϋδροξυλιωμένο και το απομεθυλιωμένο velpatasvir ήταν οι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα. Το αμετάβλητο velpatasvir είναι το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Το voxilaprevir είναι κυρίως υπόστρωμα του CYP3A4 με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό. Μετά από εφάπαξ δόση των 100 mg [¹⁴C]-voxilaprevir, το μεγαλύτερο μέρος (περίπου 91%) της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν από το μητρικό φάρμακο. Το υδρολυμένο και το αφυδρογονωμένο voxilaprevir ήταν οι κύριοι μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα. Το αμετάβλητο voxilaprevir είναι το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του Vosevi ήταν 0,5 και 29 ώρες, αντίστοιχα.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν μεγαλύτερη από 95%, αποτελούμενη από περίπου 94% και 0,4% ανάκτηση από τα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο velpatasvir ήταν το κύριο είδος στα κόπρανα καθώς αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 77% της χορηγούμενης δόσης, ακολουθούμενη από το μονοϋδροξυλιωμένο velpatasvir (5,9%) και το απομεθυλιωμένο velpatasvir (3,0%). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου ήταν μια κύρια οδός αποβολής για το velpatasvir. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του velpatasvir μετά τη χορήγηση του Vosevi ήταν περίπου 17 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 100 mg [¹⁴C]-voxilaprevir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν 94% και ολόκληρη η ποσότητα ραδιενέργειας μετρήθηκε στα κόπρανα και καθόλου στα ούρα. Το αμετάβλητο voxilaprevir ήταν το κύριο είδος στα κόπρανα, καθώς αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 40% της χορηγούμενης δόσης. Στους μεταβολίτες του voxilaprevir που ταυτοποιήθηκαν επίσης στα κόπρανα συμπεριλαμβάνονται το des-[methylcyclopropylsulphonamide]-voxilaprevir (22,1%), το οποίο σχηματίζεται στο έντερο, το dehydro-voxilaprevir (7,5%) και δύο μεταβολίτες des-[methylcyclopropylsulphonamide]-oxy-voxilaprevir (5,4% και 3,9%). Η χολική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου ήταν η κύρια οδός αποβολής για το voxilaprevir. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του voxilaprevir μετά τη χορήγηση του Vosevi ήταν περίπου 33 ώρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι AUC του sofosbuvir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 1.200 mg. Η AUC του velpatasvir αυξάνεται κατά τρόπο περισσότερο από ανάλογο προς τη δόση στο εύρος δόσης από 5 έως 50 mg και κατά τρόπο λιγότερο από ανάλογο προς τη δόση στο εύρος δόσης από 50 έως 450 mg, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι η απορρόφηση του velpatasvir περιορίζεται από τη διαλυτότητα. Η AUC του voxilaprevir (μελετήθηκε με ταυτόχρονη λήψη τροφής) αυξάνεται κατά τρόπο περισσότερο από ανάλογο προς τη δόση στο εύρος δόσης των 100 έως 900 mg.

In vitro δυναμικό αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων για το sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Το sofosbuvir, το velpatasvir και το voxilaprevir είναι υποστρώματα των μεταφορέων φαρμάκων P-gp και BCRP, ενώ το GS-331007 δεν είναι. Το voxilaprevir, και σε μικρότερο βαθμό το velpatasvir, είναι επίσης υποστρώματα των OATP1B1 και OATP1B3. Παρατηρήθηκε χαμηλός μεταβολικός ρυθμός του velpatasvir, *in vitro*, κυρίως από τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP3A4 και του voxilaprevir κυρίως από το CYP3A4.

Το sofosbuvir και το GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, πρωτεΐνη 2 που σχετίζεται με την αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα (MRP2), αντίλια εξόδου χολικών αλάτων (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 και μεταφορέας οργανικών κατιόντων (OCT) 1. Επίσης, το GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OAT3, OCT2 και της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1. Το sofosbuvir και το GS-331007 δεν είναι αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων CYP ή γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση ουριδίνης (UGT) 1A1.

Το velpatasvir είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και OATP2B1, ενώ η συμμετοχή του στις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με αυτούς τους μεταφορείς περιορίζεται κυρίως στη διαδικασία της απορρόφησης. Το velpatasvir, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος, δεν είναι αναστολέας της BSEP των ηπατικών μεταφορέων, της πρωτεΐνης που λειτουργεί ως συμμεταφορέας ταυροχολικού νατρίου (NTCP), του OATP1A2 ή του OCT1, των νεφρικών μεταφορέων OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ή MATE1 ή των ενζύμων CYP ή UGT1A1.

Το voxilaprevir είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3, ενώ η συμμετοχή του στις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με αυτούς τους μεταφορείς περιορίζεται κυρίως στη διαδικασία της απορρόφησης. Το voxilaprevir, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος, δεν είναι αναστολέας των ηπατικών μεταφορέων OCT1, των νεφρικών μεταφορέων OCT2, OAT1, OAT3 ή MATE1 ή των ενζύμων CYP ή UGT1A1.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φυλή και φύλο

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής ή φύλου για το sofosbuvir, τον GS-331007, το velpatasvir ή το voxilaprevir.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 85 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir, τον GS-331007, το velpatasvir ή το voxilaprevir. Στους 13 ασθενείς ηλικίας 75 έως 84 ετών για τους οποίους ήταν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα, η μέση έκθεση στο voxilaprevir ήταν 93% υψηλότερη από τη μέση έκθεση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 18 έως 64 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον Πίνακα 15 παρέχεται η περίληψη της επίδρασης διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας (RI) στις εκθέσεις των συστατικών του Vosevi σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως περιγράφεται στο κείμενο παρακάτω.

Πίνακας 15: Επίδραση Διαφόρων Βαθμών Νεφρικής Δυσλειτουργίας στις Εκθέσεις (AUC) του SOF, του GS - 331007, του Velpatasvir και του Voxilaprevir σε Σύγκριση με Άτομα με Φυσιολογική Νεφρική Λειτουργία

	HCV-Αρνητικά Άτομα					Άτομα με Λοίμωξη από HCV	
	Ήπια RI (eGFR ≥50 και <80 ml/min/1,73m ²)	Μέτρια RI (eGFR ≥30 και <50 ml/min/1,73m ²)	Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/min/1,73m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση		Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/min/1,73m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση
				Χορήγηση Δόσης 1 ώρα Πριν τη Διύλιση	Χορήγηση Δόσης 1 ώρα Μετά τη Διύλιση		
Sofosbuvir	1,6 φορές ↑	2,1 φορές ↑	2,7 φορές ↑	1,3 φορές ↑	1,6 φορές ↑	~2 φορές ↑	1,8 φορές ↑
GS-331007	1,6 φορές ↑	1,9 φορές ↑	5,5 φορές ↑	≥10 φορές ↑	≥20 φορές ↑	~7 φορές ↑	18 φορές ↑
Velpatasvir	-	-	1,5 φορές ↑	-	-	-	1,4 φορές ↑
Voxilaprevir	-	-	1,7 φορές ↑	-	-	-	-

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με ήπια (eGFR ≥ 50 και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής περίπου 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε.

Σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν sofosbuvir 200 mg μαζί με ριμπαβιρίνη (n=10) ή sofosbuvir 400 mg μαζί με ριμπαβιρίνη (n=10) για 24 εβδομάδες ή ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) για 12 εβδομάδες, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν συνεπείς με αυτές που παρατηρήθηκαν σε HCV-αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min κατά Cockcroft-Gault). Το voxilaprevir δεν απεκκρίνεται από τη νεφρική οδό.

Επιπλέον, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του voxilaprevir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg voxilaprevir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min κατά Cockcroft-Gault). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του voxilaprevir δεν έχουν μελετηθεί σε άτομα με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir μελετήθηκαν σε ασθενείς με λοίμωξη HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, οι οποίοι έλαβαν άπαξ ημερησίως sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg για 12 εβδομάδες, και συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία στις δοκιμές φάσης 2/3 του sofosbuvir/velpatasvir.

Παρόλο που οι εκθέσεις του συνδυασμού σταθερής δόσης sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir και voxilaprevir δεν αξιολογήθηκαν άμεσα σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση μετά τη χορήγηση Vosevi, η έκθεση του sofosbuvir, του GS-331007 και του velpatasvir αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC₀₋₂₄ του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC₀₋₂₄ του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (CPT Κατηγορία A) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του velpatasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg velpatasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Η έκθεση πλάσματος (AUC_{inf}) στο velpatasvir ήταν παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς-μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι η κίρρωση (CPT Κατηγορία A) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο velpatasvir.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του voxilaprevir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 100 mg voxilaprevir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC_{inf} του voxilaprevir ήταν 299% και 500% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική λειτουργία, αντίστοιχα. Το αδέσμευτο κλάσμα του voxilaprevir ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερο στην περίπτωση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με τη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ή τη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV υπέδειξε ότι οι ενήλικες ασθενείς με κίρρωση (CPT Κατηγορία A) παρουσίαζαν 73% υψηλότερη έκθεση στο voxilaprevir συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Σωματικό βάρος

Στους ενήλικες, το σωματικό βάρος δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir, το velpatasvir ή το voxilaprevir σύμφωνα με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις των sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir και voxilaprevir σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω υπό θεραπεία με από του στόματος δόσεις sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg άπαξ ημερησίως ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Vosevi σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών και βάρους κάτω των 30 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Sofosbuvir

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του sofosbuvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του αρουραίου και του κουνελιού. Το sofosbuvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου.

Το sofosbuvir δεν ήταν καρκινογόνο στις μελέτες για την καρκινογόνο δράση του GS-331007 διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς και αρουραίους, σε εκθέσεις έως 17 και 10 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την έκθεση στον άνθρωπο.

Velpatasvir

Το velpatasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το velpatasvir δεν ήταν καρκινογόνο στη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς και σε μελέτες της καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, σε εκθέσεις έως 67 και 5 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο, αντίστοιχα.

Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του velpatasvir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του ποντικού και του αρουραίου, σε εκθέσεις AUC περίπου 23 και 4 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Ωστόσο, αναφέρθηκε πιθανή τερατογόνα επίδραση στα κουνέλια όπου διαπιστώθηκε αύξηση των συνολικών σπλαγγκικών ανωμαλιών σε εκτεθειμένα ζώα, σε εκθέσεις AUC έως 0,5 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Το velpatasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου σε εκθέσεις AUC περίπου 3 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Voxilaprevir

Το voxilaprevir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες της καρκινογόνου δράσης για το voxilaprevir.

Το voxilaprevir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις του voxilaprevir κατά τις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του αρουραίου και του κουνελιού, σε εκθέσεις AUC περίπου 141 και 4 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Το voxilaprevir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων κατά τη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση του αρουραίου σε εκθέσεις AUC περίπου 238 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη κλινική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Κοποβιδόνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Λακτόζη μονοϋδρική
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E172)
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τάλκης (E553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Υψηλής πυκνότητας φιάλη πολυαιθυλενίου (HDPE) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με πολυεστερικό σπείρωμα και ξηραντικό γέλη πυριτίου.

Μέγεθος συσκευασίας: εξωτερικό κουτί που περιέχει 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir και 100 mg voxilaprevir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1223/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vosevi δισκία 400 mg/100 mg/100 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir και 50 mg voxilaprevir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1223/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vosevi δισκία 200 mg/50 mg/50 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vosevi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vosevi
3. Πώς να πάρετε το Vosevi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vosevi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Vosevi έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, όλες οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο απευθύνονται στο παιδί σας (στην περίπτωση αυτή, το δεύτερο πρόσωπο που χρησιμοποιείται στο κείμενο δεν απευθύνεται σε εσάς, αλλά στο παιδί σας).

1. Τι είναι το Vosevi και ποια είναι η χρήση του

Το Vosevi είναι ένα φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir σε ένα μεμονωμένο δισκίο. Χορηγείται για τη θεραπεία μιας χρόνιας (μακροχρόνιας) ιογενούς λοίμωξης του ήπατος που ονομάζεται ηπατίτιδα C σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και βάρους τουλάχιστον 30 kg.

Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο αυτό δρουν μαζί αποκλείοντας τρεις διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός της ηπατίτιδας C για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί, προκαλώντας την εξάλειψη της λοίμωξης από το σώμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vosevi

Μην πάρετε το Vosevi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

→ Εάν κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωσή σας, μην πάρετε το Vosevi και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),

- **υπερικό** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
- **ρουσουβαστατίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα ή τη μείωση του κινδύνου ορισμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων),
- **δαβιγατράνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος),
- φάρμακα που περιέχουν **αιθινυλοιστραδιόλη**, συμπεριλαμβανομένων πολλών αντισυλληπτικών.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:

- **έχετε ηπατικά προβλήματα** εκτός από ηπατίτιδα C, για παράδειγμα
 - **εάν έχετε** επί του παρόντος ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της **ηπατίτιδας B**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά,
 - **εάν κάνατε μεταμόσχευση ήπατος,**
- **λαμβάνετε θεραπεία για λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV),** καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Vosevi εάν:

- παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες αμιοδαρόνη για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, καθώς μπορεί να επιφέρει απειλητική για τη ζωή επιβράδυνση του καρδιακού σας ρυθμού. Εάν έχετε πάρει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας. Εάν απαιτείται θεραπεία με Vosevi, μπορεί να χρειάζεστε επιπλέον καρδιακή παρακολούθηση.
- πάσχετε από διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης του Vosevi. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Vosevi.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες οποιαδήποτε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- βραδύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού,
- δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση υπάρχουσας δύσπνοιας,
- πόνο στον θώρακα,
- αίσθημα ζάλης,
- αίσθημα παλμών,
- τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία.

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Vosevi. Αυτό γίνεται έτσι ώστε:

- Ο γιατρός σας να μπορέσει να αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το Vosevi και για πόσο χρονικό διάστημα.
- Ο γιατρός σας να μπορέσει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και βάρους κάτω των 30 kg. Η χρήση του Vosevi σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Vosevi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με το Vosevi. Η λήψη του Vosevi με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να εμποδίσει τα φάρμακά σας να δράσουν σωστά ή να επιδεινώσει τις όποιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη** (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
- **υπερικό** (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
- **ρουσουβαστατίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης στο αίμα ή τη μείωση του κινδύνου ορισμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων),
- **δαβιγατράνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος),
- φάρμακα που περιέχουν **αιθινυλοιστραδιόλη**, συμπεριλαμβανομένων πολλών αντισυλληπτικών.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- **αμιοδαρόνη**, για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού,
 - **ριφαπεντίνη** (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
 - **οξκαρβαζεπίνη** (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
 - **tenofovir disoproxil fumarate**, ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
 - **atazanavir, efavirenz ή lopinavir**, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
 - **διγοξίνη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων,
 - **μοδαφινίλη**, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των διαταραχών ύπνου,
 - **ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη ή άλλες στατίνες**, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης,
 - **κυκλοσπορίνη**, που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Λήψη του Vosevi μαζί με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

- **Συμβουλευτείτε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό** εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **στομαχικών ελκών, αισθήματος καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**, καθώς μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του velpatasvir στο αίμα σας. Σε αυτά περιλαμβάνονται:
 - αντιόξινα (όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο). Πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Vosevi,
 - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη). Αν χρειάζεστε υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αντί αυτών διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε,
 - ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Αν χρειάζεστε υψηλές δόσεις αυτών των φαρμάκων, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει αντί αυτών διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του Vosevi στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας χορηγήσει διαφορετικό φάρμακο για στομαχικά έλκη, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είτε θα σας υποδείξει πώς και πότε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε **βαρφαρίνη ή άλλα παρόμοια φάρμακα** που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματός σας.
- Η ηπατική σας λειτουργία μπορεί να αλλάξει με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και, επομένως, μπορεί να επηρεάσει άλλες φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κ.λπ.). Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να παρακολουθεί στενά αυτά τα άλλα φάρμακα που παίρνετε και να κάνει αναπροσαρμογές μετά από την έναρξη του Vosevi.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, θηλάζετε το μωρό σας ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Vosevi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι επιδράσεις του Vosevi κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστές.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vosevi. Μερικές από τις δραστικές ουσίες του Vosevi μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vosevi δεν θα πρέπει να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Vosevi περιέχει λακτόζη

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε δυσανεξία στη λακτόζη ή σε άλλα σάκχαρα.** Το Vosevi περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Vosevi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση του Vosevi είναι **ένα δισκίο των 400 mg/100 mg/100 mg ή δύο δισκία των 200 mg/50 mg/50 mg μία φορά την ημέρα για 8 ή 12 εβδομάδες.**

Πρέπει να παίρνετε το Vosevi σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Καταπίνετε το(τα) δισκίο(α) ολόκληρο(α) με τροφή. Μην μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε το δισκίο, καθώς έχει πολύ πικρή γεύση.

Νεφρικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν **έχετε προβλήματα με τους νεφρούς** ή εάν υποβάλλεστε σε **αιμοκάθαρση**, καθώς το Vosevi δεν έχει εξετασθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Ηπατικά προβλήματα

Το Vosevi δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα.

Εάν παίρνετε αντιόξινο, πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Vosevi.

Εάν κάνετε εμετό αφότου πάρετε το Vosevi, μπορεί να επηρεαστεί η ποσότητα του Vosevi στο αίμα σας. Κάτι τέτοιο μπορεί να κάνει το Vosevi να δρα λιγότερο καλά.

- Εάν κάνετε εμετό μέσα σε **λιγότερο από 4 ώρες** αφότου πάρετε το Vosevi, πάρτε άλλη μία δόση.
- Εάν κάνετε εμετό **περισσότερο από 4 ώρες** αφότου πάρετε το Vosevi, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλη μία δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vosevi από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση του Vosevi, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vosevi

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει αφότου πήρατε για τελευταία φορά το Vosevi:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Vosevi, πρέπει να πάρετε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **Εάν έχουν περάσει 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Vosevi, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Vosevi

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές.

Σταματήστε να παίρνετε το Vosevi και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό (αγγειοοίδημα) (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια – μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)
- διάχυτο σοβαρό εξάνθημα με ξεφλούδισμα του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια ή/και τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens Johnson) (η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν είναι γνωστή)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κεφαλαλγία
- διάρροια
- αίσθημα ναυτίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στο στομάχι
- μειωμένη όρεξη
- ναυτία (έμετος)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- παθολογική τιμή σε μία εργαστηριακή εξέταση ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη)
- εξάνθημα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- μυϊκοί σπασμοί

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vosevi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vosevi

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir και 100 mg voxilaprevir ή 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir και 50 mg voxilaprevir.

- **Τα άλλα συστατικά είναι**

Πυρήνας δισκίου:

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, κοποβιδόνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), λακτόζη μονοϋδρική, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Οξειδίο του σιδήρου μαύρο (E172), οξειδίο του σιδήρου ερυθρό (E172), οξειδίο του σιδήρου κίτρινο (E172), μακρογόλη (E1521), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τάλκης (E553b), διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Εμφάνιση του Vosevi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg είναι μπεζ, σχήματος κάψουλας δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «3» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 20 mm και πλάτους 10 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg είναι μπεζ, σχήματος οβάλ δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «SVV» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 15 mm και πλάτους 8 mm.

Τα δισκία συσκευάζονται σε πλαστικές φιάλες με πώματα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει ξηραντικό γέλη πυριτίου (ξηραντική ουσία), το οποίο πρέπει να διατηρείται στη φιάλη για την προστασία των δισκίων σας. Το ξηραντικό γέλη πυριτίου περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Είναι διαθέσιμο το ακόλουθο μέγεθος συσκευασίας για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τόσο των 400 mg/100 mg/100 mg όσο και των 200 mg/50 mg/50 mg:

- εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC για την τελική έκθεση μελέτης της μη επεμβατικής επιβεβλημένης μετεγκριτικής μελέτης ασφαλείας (PASS) για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που αναφέρεται(-ονται) παραπάνω, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Η μελέτη παρατήρησης και η συστηματική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση δεν κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης (DAA). Η δέσμευση για μελέτη DAA-PASS θεωρείται τηρηθείσα και τα αντίστοιχα προϊόντα θα πρέπει να αφαιρεθούν από τον κατάλογο φαρμάκων υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

Ως εκ τούτου, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την τελική έκθεση μελέτης της PASS, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος είναι δικαιολογημένες.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που αναφέρεται(-ονται) παραπάνω, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού(-ών) του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP κρίνει σκόπιμη την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που αναφέρεται(-ονται) παραπάνω.