

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiri, 100 mg velpatasviiri ja 100 mg voksilapreviiri.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 111 mg laktoosi (monohüdraadina).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sofosbuviiri, 50 mg velpatasviiri ja 50 mg voksilapreviiri.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 55 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beež kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 10 mm x 20 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „3”.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beež ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 8 mm x 15 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja teisel „SVV”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vosevi on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga vähemalt 30 kg (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vosevi'ga peab alustama ja jälgima kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Vosevi soovitatav annus 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga vähemalt 30 kg on üks 400 mg/100 mg/100 mg tablett või kaks 200 mg/50 mg/50 mg tabletti üks kord ööpäevas suu kaudu koos toiduga (vt lõik 5.2).

Soovitatavad ravi kestused kõikide HCV genotüüpide puhul on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatavad ravi kestused Vosevi korral kõikide HCV genotüüpide puhul 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga vähemalt 30 kg

Patsientide populatsioon	Ravi kestus
DAA-d mittesaanud maksatsirroosita patsiendid	8 nädalat
DAA-d mittesaanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid	12 nädalat 8 nädalat võib kaaluda patsientidel genotüübiga 3 (vt lõik 5.1)
DAA-d saanud maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid*	12 nädalat

DAA: otsese toimega viirusvastased ained (*direct-acting antiviral agent*)

* Kliinilistes uuringutes DAA-d saanud patsiendid said kombineeritud raviskeeme, mis sisaldas mis tahes järgnevat ravimit: daklatasviir, dasabuviir, elbasviir, grasopreviir, ledipasviir, ombitasviir, paritapreviir, sofosbuviir, velpatasviir, voksilapreviir (manustati koos sofosbuviiri ja velpatasviiriga vähem kui 12 nädalat).

Unustatud annus

Kui Vosevi annus jääb võtmata ja tavalisest võtmise ajast on möödunud kuni 18 tundi, tuleb patsiente teavitada, et tablett (tabletid) tuleb võtta esimesel võimalusel ning seejärel võtta järgmine annus tavalisel ajal. Kui möödunud on rohkem kui 18 tundi, tuleb patsiente teavitada, et tablett tuleb vahele jätta ning võtta järgmine Vosevi annus tavalisel ajal. Patsiente tuleb teavitada, et kahekordset Vosevi annust ei tohi võtta.

Patsiente tuleb teavitada, et juhul, kui 4 tunni jooksul pärast annuse võtmist tekib oksendamine, tuleb võtta täiendav Vosevi annus. Kui oksendamine tekib rohkem kui 4 tundi pärast annuse võtmist, ei ole Vosevi lisatableti võtmine vajalik (vt lõik 5.1).

Eakad

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tarvis Vosevi annust muuta.

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate lõppjärgus neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientide puhul on andmed Vosevi ohutuse kohta piiratud. Vosevi't ei ole hemodialüüsi vajavate lõppjärgus neeruhaigusega patsientidel katsetatud. Nendel patsientidel võib Vosevi't kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klass A) patsientide jaoks ei ole tarvis Vosevi annust muuta. Vosevi ei ole soovitatav patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafunktsiooni kahjustus (CPT klass B või C) (vt lõik 5.2).

Lapsed

Vosevi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ja kehakaaluga alla 30 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Patsiente peab juhendama, et tablett (tabletid) tuleb tervelt alla neelata koos toiduga (vt lõik 5.2). Kibeda maitse tõttu ei ole soovitatav õhukese polümeerikattega tablette närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis omavad tugevat P-gp ja/või tugevat tsütokroom P450 (CYP) indutseerivat toimet (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, rifabutiin ja naistepuna) (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine rosuvastatiini või dabigatraaneteksilaadiga (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine etünüülöstradioli sisaldavate ravimitega, nagu kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid või kontratseptiivsed tuperõngad (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske bradükardia ja südameblokaad

Sofosbuviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooniga on esinenud eluohtlikke raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Bradükardia on üldjuhul tekkinud mõne tunni või mõne päeva jooksul, kuid mõnel juhul on see tekkinud ka hiljem, enamasti kuni 2 nädala jooksul pärast C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravi alustamist.

Amiodarooni võivad kasutada ainult need Vosevi't kasutavad patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või kellele need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav ravi alustamisel patsientide südametegevust samaaegse manustamise esimese 48 tunni jooksul haiglas hoolikalt jälgida; seejärel tuleb patsiendil vähemalt esimese 2 ravinädala jooksul jälgida iga päev südame löögisagedust ambulatoorselt või ise mõõtes.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb südametegevust eespool kirjeldatud viisil jälgida ka patsientidel, kes on katkestanud amiodaroonravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad Vosevi-ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad samaaegselt või on hiljuti kasutanud amiodarooni, tuleb hoiatada bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

Samaaegne HCV/HBV-infektsioon

Vosevi kasutamise kohta samaaegse HCV/B-hepatiidi viirusega (HBV) patsientidel andmed puuduvad. DAA-ravi ajal või pärast ravi on registreeritud HBV reaktiveerimise juhtumeid. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha HBV skriining. HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel esineb HBV reaktiivsiooni risk ja neid tuleks jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele kliinilistele juhenditele.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja hemodialüüsi vajavate ESRD patsientide puhul on andmed ohutuse kohta piiratud. Nendel patsientidel võib Vosevi't kasutada ilma annust kohandamata, kui teised asjakohased ravivõimalused puuduvad (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni häirega patsientidel (CPT klass A) ei ole vaja Vosevi annust kohandada. Vosevi ei ole soovitatav mõõduka ega raske maksafunktsiooni häirega patsientidele (CPT klass B või C) (vt lõik 5.2).

Maksatransplantaadiga patsiendid

Patsientidel, kellele on tehtud maksasiirdamine, ei ole Vosevi ohutust ja efektiivsust HCV-infektsiooni ravimisel hinnatud. Vastavalt soovitatavale annustamisele (vt lõik 4.2) tehtav ravi Vosevi'ga peaks lähtuma konkreetse patsiendi võimalike kasude ja riskide hindamisest.

Kasutamine mõõduka tugevusega P-gp indutseerijatega või mõõduka tugevusega CYP indutseerijatega

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp ja/või mõõdukat CYP indutseerivat toimet (nt efaviirens, modafiniil, okskarbasepiin või rifapentiin), võivad sofosbuviiri, velpatasviiri ja/või voksilapreviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Vosevi ravitoime vähenemiseni. Vosevi koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos tugevate OATP1B inhibiitoritega

Ravimid, mis on tugevad OATP1B inhibiitorid (nt tsüklosporiin), võivad oluliselt suurendada voksilapreviiri plasmakontsentratsiooni, mille ohutus ei ole tõestatud. Tugevate OATP1B inhibiitorite manustamine koos Vosevi'ga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos mõnede HIV retroviirusvastaste raviskeemidega

On ilmnunud, et Vosevi tõstab tenofoviiri ekspositsiooni, kui seda kasutatakse koos tenofoviirdisoproksiilfumaraati ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV raviskeemiga. Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ohutust kasutamisel koos Vosevi'ga ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole tõestatud. Vosevi manustamisel koos fikseeritud annustes elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava kombineeritud tabletiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, mida antakse koos võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga (nt darunaviiriga), tuleb arvestada võimalikku ohu ja kasu suhet, eriti kõrgeenenud neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad Vosevi't samaaegselt elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga või tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja võimendatud HIV-i proteaasi inhibiitoriga, tuleb jälgida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerufunktsiooni jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraadi, emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi või elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Vosevi sisaldab sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri, võivad kõik nimetatud toimeainete puhul täheldatud koostoimed esineda ka Vosevi kasutamisel.

Farmakokineetilised koostoimed

Vosevi võime mõjutada teiste ravimite toimet

Velpatasviir ja voksilapreviir on ravimi transporterite P-gp, rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP), orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1 ja OATP1B3 inhibiitorid. Vosevi koosmanustamine nende transporterite substraatideks olevate ravimitega võib suurendada nende ravimite ekspositsiooni. Ravimid, mis on nende transporterite tundlikud substraadid ja mille puhul plasma suurenenud taset seostatakse tõsiste toimetega, on vastunäidustatud (vt tabel 2). Dabigatraaneteksilaat (P-gp substraat) ja rosuvastatiin (OATP1B ja BCRP substraat) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja tabel 2).

Teiste ravimite võime mõjutada Vosevi toimet

Sofosbuviir, velpatasviir ja voksilapreviir on ravimi transporterite P-gp ja BCRP substraadid. Ühtlasi on velpatasviir ja voksilapreviir ravimi transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid. *In vitro* täheldati velpatasviiri aeglast metaboolset muundamist peamiselt CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 poolt ning voksilapreviiri muundamist peamiselt CYP3A4 poolt.

Ravimid, mis võivad Vosevi ekspositsiooni plasmas vähendada

Tugevat P-gp indutseerivat toimet ja/või tugevat CYP2B6, CYP2C8 või CYP3A4 indutseerivat toimet omavad ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, rifampitsiin, rifabutiin ja naistepuna) võivad sofosbuviiri, velpatasviiri ja/või voksilapreviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Vosevi ravitoime vähenemiseni. Selliste ravimite kasutamine koos Vosevi'ga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja tabel 2).

Ravimid, mis omavad mõõdukat P-gp indutseerivat ja/või mõõdukat CYP indutseerivat toimet (nt efaviirens, modafiniil, okskarbasepiin või rifapentiin), võivad sofosbuviiri, velpatasviiri ja/või voksilapreviiri plasmakontsentratsiooni vähendada, mis viib Vosevi ravitoime vähenemiseni. Vosevi koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2).

Ravimid, mis võivad Vosevi ekspositsiooni plasmas suurendada

Koosmanustamine P-gp inhibeervate või BCRP inhibeervate ravimitega võib sofosbuviiri, velpatasviiri ja/või voksilapreviiri plasmakontsentratsiooni suurendada. OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 või CYP3A4 inhibeervad ravimid võivad velpatasviiri või voksilapreviiri plasmakontsentratsiooni suurendada. Tugevate OATP1B inhibiitorite (nt tsüklosporiin) kasutamine koos Vosevi'ga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 2). P-gp, BCRP ja CYP inhibiitorite poolt vahendatavaid kliiniliselt olulisi koostoimeid Vosevi'ga ei oodata; Vosevi koosmanustamine P-gp, BCRP ja CYP inhibiitoritega on lubatav.

Farmakodünaamilised koostoimed

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

Kuna Vosevi-ravi ajal võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

DAA-ravi mõju maksas metaboliseeruvatele ravimitele

Maksas metaboliseeritavate ravimite (nt immunosupressiivsed ained nagu kaltsineuriini inhibiitorid) farmakokineetikat võivad mõjutada maksafunktsiooni muutused DAA-ravi ajal, mis on seotud HCV kliirensiga.

Patsiendid, keda ravitakse etünüülöstradioli sisaldavate ravimitega

Samaaegne kasutamine koos etünüülöstradioli sisaldavate ravimitega võib tõstaalaniini aminotransferaasi (ALAT) taseme suurenemise riski ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja tabel 2).

Vosevi ja teiste ravimite koostoimed

Tabelis 2 on toodud teadaolevate või potentsiaalselt kliiniliselt oluliste koostoimete loend (kus vähimruutude geomeetrisel keskmiste [GLSM] 90% usaldusvahemik [CI] oli kas üle „↑” või alla „↓” etteantud koostoime piiride või nende raames „↔”). Kirjeldatud ravimite koostoimed tuginevad kas sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri, selle komponentidega (sofosbuviiir, velpatasviir ja voksilapreviir) teostatud uuringutele või on eeldatavad ravimi koostoimed, mis võivad Vosevi kasutamisel tekkida. Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 2. Vosevi ja teiste ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
MAO HAPPEST VÄHENDAVAD RAVIMID					
<i>Antatsiidid</i>					
Nt alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat (Mao pH tõus vähendab velpatasviiri lahustuvust)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviiir ↓ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Vosevi't ja antatsiide on soovitatav manustada 4-tunnise vahega.
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>					
Famotidiin (40 mg ühekordne annus) + sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400/100/100 mg ühekordne annus) ^c Famotidiin manustatud samaaegselt koos Vosevi'ga Tsimetidiin ^d Nisatidiin ^d Ranitidiin ^d (Mao pH tõus vähendab velpatasviiri lahustuvust)	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir	↔	↔		H ₂ -retseptori antagonistide võib manustada üheaegselt koos Vosevi'ga või erinevatel aegadel annustena, mis ei ületa annuseid, mis on võrreldavad 40 mg famotidiiniga kaks korda ööpäevas.
	Velpatasviir	↔	↔		
	Voksilapreviir	↔	↔		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Famotidiin (40 mg ühekordne annus) + sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400/100/100 mg ühekordne annus) ^c Famotidiin manustatud 12 tundi enne Vosevi't (Mao pH tõus vähendab velpatasviiri lahustuvust)	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔		
	Voksilapreviir	↔	↔		
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>					
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas) + sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400/100/100 mg ühekordne annus) ^c Omeprasool manustatud 2 tundi enne Vosevi't Lansoprasool ^d Rabeprasool ^d Pantoprasool ^d Esomeprasool ^d (Mao pH tõus vähendab velpatasviiri lahustuvust)	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Prootonpumba inhibiitoreid võib manustada koos Vosevi'ga annuses, mille maksimaalne annus on võrreldav 20 mg omeprasooliga.
	Velpatasviir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voksilapreviir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas) + sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400/100/100 mg ühekordne annus) ^c Omeprasool manustatud 4 tundi pärast Vosevi't (Mao pH tõus vähendab velpatasviiri lahustuvust)	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviiir	↔	↔		
	Velpatasviir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voksilapreviir	↔	↔		
ANTIARÜTMIKUMID					
Amiodaroon	Mõju amiodarooni, voksilapreviiri, velpatasviiri ja sofosbuviiiri kontsentratsioonidele ei ole teada.				Amiodarooni manustamisel koos sofosbuviiiri sisaldava raviskeemiga võib tekkida tõsine sümptomaatiline bradükardia. Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos Vosevi'ga on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoksiin	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir ↔ Voksilapreviir				Vosevi manustamine koos digoksiiniga võib tõsta digoksiini kontsentratsiooni. Tuleb olla ettevaatlik ning soovitatav on jälgida digoksiini terapeutilist kontsentratsiooni.
Digoksiin (0,25 mg ühekordne annus) ^c + velpatasviir (100 mg ühekordne annus) (P-gp inhibeerimine)	Mõju velpatasviiri ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir				
	<i>Täheldatud:</i> Digoksiin	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULANDID					
Dabigatraaneteksilaat (75 mg ühekordne annus) + sofosbuviir/ velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 mg ühekordne annus) + voksilapreviir (100 mg ühekordne annus) ^f (P-gp inhibeerimine)	Toimet sofosbuviiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri kontsentratsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir ↔ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Vosevi on vastunäidustatud koos dabigatraaneteksilaadiga (vt lõik 4.3).
	<i>Täheldatud:</i> Dabigatraan	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoksabaan (OATP1B1 inhibeerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ Edoksabaan (aktiivne metaboliit) ↔ Sofosbuviir ↔ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Vosevi manustamine koos edoksabaaniga ei ole soovitatav. Kui faktori Xa otsese inhibiitori kasutamine on vajalik, võib kaaluda apiksabaani või rivaroksabaani.
K-vitamiini antagonistid (Maksafunktsiooni muutused Vosevi- ravi ajal).	Koostoimeid ei ole uuritud.				Vosevi koosmanustamisel kõigi K-vitamiini antagonistidega on soovitatav INRi hoolikas jälgimine.

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimetehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
KRAMBIVASTASED RAVIMID					
Fenütoiin Fenobarbitaal (P-gp ja CYP indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir ↓ Voksilapreviir				Vosevi on vastunäidustatud fenobarbitaali ja fenütoiiniga (vt lõik 4.3).
Karbamasepiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Velpatasviir ↓ Voksilapreviir				Vosevi on vastunäidustatud koos karbamasepiiniga (vt lõik 4.3).
	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
SEENEVASTASED RAVIMID					
Ketokonasool (P-gp ja CYP3A inhibeerimine)	Koostoimeid on uuritud vaid velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir ↑ Voksilapreviir				Vosevi ega ketokonasooli annuseid ei ole vaja kohandada.
Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas) + velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^f	Mõju ketokonasooli ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Ketokonasool				
Itrakonasool ^d Posakonasool ^d Isavukonasool ^d (P-gp ja CYP3A inhibeerimine)	<i>Täheldatud:</i> Velpatasviir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonasool (CYP3A inhibeerimine)	Koostoimeid on uuritud ainult koos voksilapreviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir ↑ Velpatasviir				Vosevi või vorikonasooli annust ei ole vaja kohandada.
Vorikonasool (200 mg kaks korda ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg ühekordne annus) ^f	<i>Täheldatud:</i> Voksilapreviir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimetehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID					
Rifampitsiin (ühekordne annus) (OATP1B inhibeerimine)	Koostoimeid on uuritud ainult koos velpatasviiri ja voksilapreviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Rifampitsiin ↔ Sofosbuviir				Vosevi on vastunäidustatud rifampitsiiniga (vt lõik 4.3).
Rifampitsiin (600 mg ühekordne annus) + velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^f	<i>Täheldatud:</i> Velpatasviir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↓↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampitsiin (600 mg ühekordne annus) + voksilapreviir (100 mg ühekordne annus) ^f	Voksilapreviir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampitsiin (mitmekordne annus) (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Mõju rifampitsiini ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Rifampitsiin				
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) + sofosbuviir (400 mg ühekordne annus) ^f	<i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) + velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^f	Velpatasviir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampitsiin (600 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg ühekordne annus) ^f	Voksilapreviir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Velpatasviir ↓ Voksilapreviir <i>Täheldatud:</i> Sofosbuviir				Vosevi on vastunäidustatud koos rifabutiiniga (vt lõik 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentiin (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir ↓ Voksilapreviir				Vosevi manustamine koos rifapentiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: PÖÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID					
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat (P-gp inhibeerimine)	On ilmnunud, et Vosevi tõstab tenofoviiri ekspositsiooni (P-gp inhibitsioon). Vosevi kasutamisel koos darunaviir + ritonaviir + tenofoviirdisoproksiilfumaraadi/emtritsitabiiniga esines tenofoviiri ekspositsiooni (AUC ja C _{max}) tõus ligikaudu 40%. Patsiente, kes saavad Vosevi't samaaegselt tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vt soovitusi neerufunktsiooni jälgimise kohta tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.4).				
Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir- disoproksiilfumaraat (600/200/300 mg üks kord ööpäevas) ^g + sofosbuviiir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{f, h} (CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid on uuritud ainult koos sofosbuviiiriga/velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↓ Voksilapreviir <i>Täheldatud:</i>				Vosevi koosmanustamine efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviir-disoproksiilfumaraadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
	Efavirens	↔	↔	↔	
	Sofosbuviiir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Velpatasviir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviir- alafenamiid (200/25/25 mg üks kord ööpäevas) ⁱ + sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir 100 mg üks kord ööpäevas) ^f	<i>Täheldatud:</i> Rilpiviriin	↔	↔	↔	Vosevi ega emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviir-alafenamiidi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Sofosbuviiir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	
	Voksilapreviir	↔	↔	↔	
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: HIV-I PROTEAASI INHIBIITORID					
Ritonaviiri abil võimendatud atasanaviir (300 + 100 mg ühekordne annus) + sofosbuviiir/ velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 mg ühekordne annus) ^f (OATP1B, P-gp ja CYP3A inhibeerimine)	Mõju atasanaviiri ja ritonaviiri ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Atasanaviir ↔ Ritonaviir <i>Täheldatud:</i>				Vosevi manustamine koos atasanaviiriga suurendab eeldatavalt voksilapreviiri kontsentratsiooni. Vosevi manustamine koos atasanaviiri sisaldavate raviskeemidega ei ole soovitatav.
	Sofosbuviiir	↔ ↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasviir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voksilapreviir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toime mehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Ritonaviiri abil võimendatud darunaviir (800 mg + 100 mg üks kord ööpäevas) + emtritsitabiin/ tenofoviir-disoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas) ^j + sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^f (OATP1B, P-gp ja CYP3A inhibeerimine)	<i>Täheldatud:</i> Darunaviir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Vosevi, (ritonaviiri abil võimendatud) darunaviiri ega emtritsitabiini/ tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Ritonaviir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuviir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	
	Voksilapreviir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinaviir (OATP1B inhibeerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Lopinaviir ↔ Sofosbuviir ↔ Velpatasviir ↑ Voksilapreviir				Vosevi manustamine koos lopinaviiri sisaldavate raviskeemidega ei ole soovitatav.
VIIRUSVASTASED HIV RAVIMID: INTEGRAASI INHIBIITORID					
Raltegraviir (400 mg kaks korda ööpäevas) ^k + emtritsitabiin/tenofoviir- disoproksiilfumaraat (200/300 mg üks kord ööpäevas) ^j + sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^{f, h}	Koostoimeid on uuritud ainult sofosbuviiriga/velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Voksilapreviir				Vosevi, raltegraviiri ega emtritsitabiini/tenofoviir- disoproksiilfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	<i>Täheldatud:</i> Raltegraviir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegraviir/ kobitsistaat/emtritsitabiin/ tenofoviiralafenamiidfumaraat (150/150/200/10 mg üks kord ööpäevas) ^l + sofosbuviir/velpatasviir/ voksilapreviir (400/100/100 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^f (OATP1B, P-gp/BRCP ja CYP3A inhibeerimine)	<i>Täheldatud:</i> Elvitegraviir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Vosevi ega elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/tenofoviir- alafenamiidfumaraadi annuseid ei ole vaja kohandada.
	Kobitsistaat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofoviir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sofosbuviir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voksilapreviir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ (1,71 2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas) + sofosbuviir/velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^h	Koostoimeid on uuritud ainult sofosbuviiriga/velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Voksilapreviir				Vosevi ega dolutegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
	<i>Täheldatud:</i> Dolutegraviir	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↔	↔		
	Velpatasviir	↔	↔	↔	
TAIMSED TOIDULISANDID					
Naistepuna (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ Sofosbuviir ↓ Velpatasviir ↓ Voksilapreviir				Vosevi on vastunäidustatud naistepunaga (vt lõik 4.3).
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID					
Atorvastatiin	Koostoimeid on uuritud ainult sofosbuviiri/velpatasviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Voksilapreviir				Atorvastatiini võib manustada koos Voseviga annuses, mis ei ületa 20 mg atorvastatiini
Atorvastatiin (40 mg üksikannus) + sofosbuviir/ velpatasviir (400/100 mg üks kord ööpäevas) ^f	<i>Täheldatud:</i> atorvastatiin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatiin	Mõju sofosbuviirile, velpatasviirile ja voksilapreviirile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir ↔ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Vosevi on vastunäidustatud koos rosuvastatiiniga (vt lõik 4.3).
Rosuvastatiin (10 mg ühekordne annus) + sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^f (OATP1B ja BCRP inhibeerimine)	<i>Täheldatud:</i> Rosuvastatiin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatiin	Mõju sofosbuviirile, velpatasviirile ja voksilapreviirile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Sofosbuviir ↔ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Pravastatiini võib manustada koos Vosevi'ga annuses, mis ei ületa 40 mg pravastatiini.
Pravastatiin (40 mg ühekordne annus) + sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400/100/100 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^f (OATP1B inhibeerimine)	<i>Täheldatud:</i> Pravastatiin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Muud statiinid (OATP1B inhibeerimine)	Mõju fluvastatiinile, lovastatiinile, pitavastatiinile ja simvastatiinile ei ole uuritud.				Koostoimeid teiste HMG–CoA reduktaasi inhibiitoritega ei saa välistada. Manustamine koos Vosevi'ga ei ole soovitatav.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID					
Metadoon	Koostoimeid on uuritud vaid sofosbuviiriga. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Vosevi ega metadooni annuseid ei ole vaja kohandada.
Metadoon (Metadooni säilitusravi [30...130 mg/ööpäevas] + sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas) ^e	<i>Täheldatud:</i> R-metadoon	↔	↔	↔	
	S-metadoon	↔	↔	↔	
	Sofosbuviir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Ravimid terapeutilise kategooria/ võimaliku toimemehhanismi kaupa	Toime ravimi sisaldusele. Keskmine määr (90% usaldusvahemik) ^{a,b}				Soovitus Vosevi'ga koosmanustamise kohta
	Toimeaine	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNOSUPRESSANDID					
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus) ^f + sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^f (OATP1B või P-gp või BRCP inhibeerimine)	<i>Täheldatud:</i> Tsüklosporiin	↔	↔		Vosevi ja tsüklosporiini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
	Sofosbuviiir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus) ^c + velpatasviir (100 mg ühekordne annus) ^f	Tsüklosporiin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasviir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Tsüklosporiin (600 mg ühekordne annus) ^c + voksilapreviir (100 mg ühekordne annus) ^f	Tsüklosporiin	↔	↔		
	Voksilapreviir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takroliimus	Mõju velpatasviiri või voksilapreviiri ekspositsioonile ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Velpatasviir ↔ Voksilapreviir				Samaaegse manustamise alguses ei ole Vosevi ega takroliimuse annuseid vaja kohandada. Hiljem võib vajalik olla pidev monitoorimine ja takroliimuse annuse kohandamine.
Takroliimus (5 mg ühekordne annus) ^c + sofosbuviiir (400 mg ühekordne annus) ^f	<i>Täheldatud:</i> Takroliimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuviiir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID					
Norgestimaat/etüüülöstradiool (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etüüülöstradiool 0,025 mg) + sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400/100/100 mg üks kord ööpäevas) + voksilapreviir (100 mg üks kord ööpäevas) ^f	<i>Täheldatud:</i> Norelgestro- miin	↔	↔	↔	Vosevi on vastunäidustatud etüüülöstradiooli sisaldavate ravimitega (vt lõik 4.3). Tuleb kaaluda alternatiivseid rasedumisvastaseid meetodeid (nt ainult progestiini sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed meetodid).
	Norgestreel	↔	↔	↔	
	Etüüülöstra- diool	↔	↔	↔	
STIMULANDID					
Modafiniil (P-gp ja CYP-ide indutseerimine)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ Modafiniil ↓ Sofosbuviiir ↓ Velpatasviir ↓ Voksilapreviir				Vosevi ja modafiniili koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

- Koosmanustatavate uuringuravimite farmakokineetika keskmine määr (90% CI) manustatuna eraldiseisvalt või kombinatsioonis. Toime puudub = 1,00.
- Kõik koostoimeuuringud on läbi viidud tervetel vabatahtlikel.
- Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb väärtusega 70%.
- Need on sellesse klassi kuuluvad ravimid, kus sarnased kõrvaltoimed on ette ennustatavad.

- e. Bioekvivalentsuse/samaväärsuse piir 80...125%.
- f. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 70...143%.
- g. Manustatud efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviir-DF fikseeritud annuse kombinatsioonina.
- h. Manustatud sofosbuviiri, velpatasviiri fikseeritud annuse kombinatsioonina.
- i. Manustatud emtritsitabiini, rilpiviriini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annuse kombinatsioonina.
- j. Manustatud emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksüülfumaraadi fikseeritud annuse kombinatsioonina.
- k. Farmakokineetilise koostoime puudumine piirneb vahemikuga 50...200%.
- l. Manustatud elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annuse kombinatsioonina.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sofosbuviiri, velpatasviiri, voksilapreviiri või Vosevi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseduse andmed).

Sofosbuviir

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Sofosbuviiri ekspositsioonimäärasid rottidel võrrelduna inimeste plasmakontsentratsioonidega soovitatavate kliiniliste annuste juures ei ole võimalik lõplikult hinnata (vt lõik 5.3).

Velpatasviir

Loomkatsed on näidanud võimalikku seost reproduktsioonitoksilisusega (vt lõik 5.3).

Voksilapreviir

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatuse mõttes Vosevi kasutamist raseduse ajal ei soovitata.

Imetamine

Ei ole teada, kas sofosbuviir, sofosbuviiri metaboliidid, velpatasviir või voksilapreviir erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud sofosbuviiri metaboliitide ja velpatasviiri eritumist piima. Imetavatele rottidele manustamisel tuvastati voksilapreviiri imetatud poegade plasmas.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi Vosevi't kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Vosevi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita sofosbuviiri, velpatasviiri ega voksilapreviiri kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vosevi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

2. ja 3. faasi kliinilistes uuringutes lõpetas 0,1% patsientidest, kes said sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 8 nädalat, ravi kõrvaltoimete tõttu lõplikult. Patsientidest, kes said sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 12 nädalat, ei lõpetanud keegi 2. ja 3. faasi pöördelistes kliinilistes uuringutes ravi kõrvaltoimete tõttu lõplikult.

Kõrvaltoimete kokkuvõte

Vosevi kõrvaltoimete hinnangud tuginevad kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest kogemustest saadud ohutusandmetel. Kõik kõrvaltoimed on toodud tabelis 3. Alljärgnevad kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Sagedused on jaotatud järgmistesse kategooriatesse: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 3. Ravimi tuvastatud kõrvaltoimed Vosevi korral

Sagedus	Ravimi kõrvaltoime
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage	Peavalu
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Sage	Kõhuvalu, vähenenud söögiisu, oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage	Lööve
Aeg-ajalt	Angioödeem ^a
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage	Müalgia
Aeg-ajalt	Lihasspasm
<i>Laboratoorsed uuringud:</i>	
Sage	Üldbilirubiini tõus

a. Kõrvaltoimed tuvastatud sofosbuviri / velpatasviiri sisaldavate ravimpreparaatide turuletulekujärgse järelevalve käigus

Lapsed

Vosevi ohutushindamine lastel vanuses 12 aastat ja vanemad põhineb andmetel, mis saadi 21-lt varem DAA-d mittesaanud patsiendilt, kellel oli kas 1., 2., 3. või 4. genotüübi HCV infektsioon (ilma tsirroosita) ja kes said II faasi avatud kliinilises uuringus (uuring 1175) 8 nädalat ravi Vosevi'ga. Täheldatud kõrvaltoimed vastasid täiskasvanutel Vosevi'ga läbiviidud uuringutes täheldatutele.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame rütmihäired

Sofosbuviri sisaldavate raviskeemide kasutamisel kombinatsioonis amiodarooni ja/või teiste südame löögisagedust vähendavate ravimitega on esinenud raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Nahakahjustused

Esinemissagedus teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom

Laborianalüüside kõrvalekalded

Üldbilirubiin

3. faasi uuringutes leiti voksilapreviirist põhjustatud OATP1B1 ja OATP1B3 inhibeerimise tõttu tekkinud üldbilirubiini tõusu alla 1,5x ülemine normväärtus või sellega võrdselt 4%-l maksatsirroosita patsientidel ja 10%-l kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel. Pärast Vosevi-ravi lõpetamist üldbilirubiini tase langes.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ledipasviiri või velpatasviiriga manustatava fikseeritud annustes sofosbuviri ohutust uuriti 154 patsiendi puhul, kellel oli dialüüsi vajav ESRD (uuring 4062 ja uuring 4063). Selles kontekstis suurenes sofosbuviri metaboliidi GS-331007 ekspositsioon 20 korda, ületades taseme, mille puhul prekliinilistes uuringutes on täheldatud kõrvaltoimeid. Käesoleva piiratud kliinilise ohutuse

andmestiku puhul ei olnud kõrvaltoimete ja surmade esinemissagedus kindlalt kõrgem, kui seda võib ESRD-ga patsientide puhul eeldada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sofosbuviiiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri suurimad dokumenteeritud ühekordsed annused olid vastavalt 1200 mg, 500 mg ja 900 mg. Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel sofosbuviiiri ja velpatasviiriga läbiviidud uuringutes ei täheldatud nimetatud annuste juures mingeid ebasoodsaid toimeid ning kõrvaltoimed olid esinemissageduselt ja raskusastmelt sarnased platseebo ravirühmas esinenutega. Voksilapreviiri 900 mg saanud patsientidel olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed kõhulahtisus (34%), iiveldus (17%) ja peavalu (9%).

Vosevi üleannustamisel spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude osas. Vosevi üleannustamise ravi hõlmab üldiseid toetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ning kliinilise seisundi jälgimine. Sofosbuviiiri peamise ringleva metaboliidi GS-331007 saab tõhusalt eemaldada hemodialüüsiga, ekstraktsiooni määraga 53%. Hemodialüüsist ei ole velpatasviiri ega voksilapreviiri eemaldamisel tõenäoliselt oluliselt kasu, kuna velpatasviir ja voksilapreviir seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; otsese toimega viirusvastased ained, ATC kood: **J05AP56**

Toimemehhanism

Sofosbuviiir on HCV NS5B, RNA-sõltuva viiruse paljunemiseks vajaliku RNA polümeraasi kõigi genotüüpide inhibiitor. Sofosbuviiir on nukleotiidi eelravim, mis läbib farmakoloogiliselt aktiivse uridiini analoogtrifosfaadi (GS-461203) moodustamiseks intratsellulaarse metabolismi. NS5B polümeraas kaasab GS-461203 HCV RNA-sse ning toimib ahela terminaatorina. Biokeemilisel analüüsil pärssis GS-461203 HCV genotüüpidest 1b, 2a, 3a ja 4a pärineva rekombinantse NS5B polümeraasi aktiivsust. GS-461203 ei ole inimese DNA ja RNA polümeraaside inhibiitor ega inhibeerib mitokondriaalset RNA polümeraasi.

Velpatasviir on HCV kõigi genotüüpide inhibiitor, mis on suunatud HCV NS5A valgule, mis on vajalik RNA viiruse replikatsioonis.

Voksilapreviir on HCV NS3/4A proteaasi kõigi genotüüpide inhibiitor. Voksilapreviir toimib NS3/4A proteaasi mittekovalentse pöörduva inhibiitorina.

Viirusvastane toime

Sofosbuviiiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) määrad võrreldes laboratoorsetest tüvedest pärinevate NS5B, NS5A ja NS3 proteaasi järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega on esitatud tabelis 4. Sofosbuviiiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri EC₅₀ määrad võrreldes kliiniliste isolaatidega on esitatud tabelis 5.

Tabel 4. Sofosbuvüüri, velpatasvüüri ja voksilaprevüüri aktiivsus võrreldes laboratoorsete täispikkade või kimäärsete replikonidega

Replikoni genotüüp	Sofosbuvüüri EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasvüüri EC ₅₀ , nM ^a	Voksilaprevüür EC ₅₀ , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^c
1b	110	0,016	3,3 ^c
2a	50	0,005...0,016 ^c	3,7...4,5 ^c
2b	15 ^b	0,002...0,006 ^c	1,8...6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^c
4d	33	0,004	3,2 ^c
5a	15 ^b	0,021...0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14...25 ^b	0,006...0,009	3,0...4,0 ^c
6e	NA	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	NA	NA	2,9 ^f

NA: ei ole saadaval

- Sama laboratoorse replikoniga tehtud mitme eksperimendi väärtuste aritmeetiline keskmine.
- Katsetes kasutati stabiilseid kimäärseid 1b replikone, mis kannavad NS5B geene genotüübist 2b, 5a või 6a.
- L31 või M31 polümorfisme sisaldavaid täispikki NS5A geene kandvate täispikkade NS5A replikonide või kimäärsete NS5A replikonide mitmesuguste tüvede andmed.
- NS5A aminohappeid 9...184 kandva kimäärse NS5A replikoni andmed.
- Renilla lutsiferaasi kodeerivaid replikone ekspresseerivad stabiilsed rakuliinid.
- Pöörduvalt transfekteeritud replikonidelt saadud andmed.

Tabel 5. Sofosbuvüüri, velpatasvüüri ja voksilaprevüüri toime kliinilistest isolaatidest pärinevatele NS5A, NS5B või NS3 proteaasi sisaldavatele transientsetele replikonidele

Replikoni genotüüp	Kliinilistest isolaatidest pärinevad NS5B-d sisaldavad replikonid		Kliinilistest isolaatidest pärinevad NS5A-d sisaldavad replikonid		Kliinilistest isolaatidest pärinevad NS3 proteaasi sisaldavad replikonid	
	Kliiniliste isolaatide arv	Sofosbuvüüri EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	Velpatasvüüri EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	Voksilaprevüüri EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)
1a	67	62 (29...128)	23	0,019 (0,011...0,078)	58	0,59 (0,14...19,16)
1b	29	102 (45...170)	34	0,012 (0,005...0,500)	29	0,50 (0,19...2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006...0,364)	18	2,8 (1,78...6,72)
2b	14	30 (14...81)	16	0,002 (0,0003...0,007)	43	2,1 (0,92...8,3)
3a	106	81 (24...181)	38	0,005 (0,002...1,871)	32	6,3 (1,3...21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001...0,004)	58	0,52 (0,12...1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004...0,011)	11	0,85 (0,41...1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002...0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001...0,019)	16	1,8 (0,87...5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005...0,113)	15	2,7 (0,23...7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005...0,433)	12	0,2 (0,12...0,43)

NA: ei ole saadaval

40% inimese seerumi juuresolek ei avaldanud sofosbuvüüri HCV-vastasele toimele mingit mõju, kuid vähendas vastavalt 13- ja 6,8-kordselt velpatasvüüri ning voksilaprevüüri HCV-vastast toimet HCV genotüübi 1a replikonidele.

Resistentsus

Rakukultuuris

Sofosbuviiri korral valiti genotüüpide 1...6 replikonides välja NS5B asendus S282T ja seostati 2- kuni 18-kordselt vähenenud vastuvõtlikkusega sofosbuviirile.

Velpatasviiri korral olid genotüüpide 1...6 replikonide kahes või rohkemas genotüübis välja valitud resistentsusega seotud asendused L31I/V ja Y93H. NS5A resistentsusega seotud variantide (*resistance associated variants*, RAV) kohtsuunatud mutagenees näitas, et > 100-kordselt vähendavad velpatasviirile vastuvõtlikkust asendused M28G, A92K ja Y93H/N/R/W genotüübis 1a, A92K genotüübis 1b, C92T ja Y93H/N genotüübis 2b, Y93H genotüübis 3 ning L31V ja P32A/L/Q/R genotüübis 6. Ükski genotüüpides 2a, 4a ja 5a testitud üksik RAV ei põhjustanud velpatasviirile vastuvõtlikkuse > 100-kordset vähenemist.

Voksilapreviiri korral olid genotüüpide 1...6 replikonides valitud resistentsusega seotud asendused kahes või enam genotüübis Q41H, A156V/T/L ja D168E/H/Y. Teadaolevate NS3 RAV-ide kohtsuunatud mutagenees näitas, et > 100-kordselt vähendavad voksilapreviirile vastuvõtlikkust asendused A156V, A156T või A156L genotüüpides 1a, 1b, 2a, 3a ja 4. Ükski genotüüpides 2b, 5a või 6a testitud üksik RAV ei põhjustanud voksilapreviirile vastuvõtlikkuse > 100-kordset vähenemist.

Nii velpatasviiri kui voksilapreviiri korral leiti, et RAV-ide kombinatsioonid näitasid sagedamini vastuvõtlikkuse vähenemist kui konkreetsed RAV-id üksinda.

Ristresistentsus rakukultuuris

Voksilapreviir on *in vitro* aktiivne enamike NS3 RAV-ide vastu, mis tekitavad resistentsust esimese põlvkonna NS3/4A proteaasi inhibiitorite suhtes. Lisaks sellele on velpatasviir *in vitro* aktiivne suurema osa NS5A RAV-ide vastu, mis põhjustavad resistentsust ledipasviirile ja daklatasviirile. Sofosbuviiril, velpatasviiril ja voksilapreviiril oli täielik toime teiste otsetoimivate, erinevate toimemehhanismidega viirusvastaste ravimiklasside resistentsusega seonduvatele asendustele, nt voksilapreviiril oli täielik toime NS5A ja NS5B NI RAV-ide vastu.

Kliinilised uuringud

DAA-d saanud täiskasvanud patsientide hulgas tehtud uuringud

263 patsiendist, kellel esines NS5A inhibiitor, ja keda uuringus POLARIS-1 raviti 12 nädala jooksul sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga (vt tabel 10), ei saavutatud püsivat viroloogilist ravivastust (SVR12) ja ei kvalifitseerunud resistentsuse analüüsimiseks 7 (3%) patsienti (2 genotüübiga 1, 4 genotüübiga 3 ja 1 genotüübiga 4) ning 6 tekkis retsidiiv ja 1 esines viroloogiline läbimurre koos ravisoostumuse puudumist kinnitavate farmakokineetiliste andmetega. Patsiendil, kellel oli genotüüp 1a ja kellel esines viroloogiline läbimurre, tekkis NS5A RAV Y93H. Ühel 4d genotüübiga patsiendil, kellel esines retsidiiv, tekkis NS5A RAV Y93H. Ülejäänud viiel patsiendil, kellel esines retsidiiv, ei tekkinud ühtegi NS3, NS5A ega NS5B nukleosidi inhibiitori (*nucleoside inhibitor*, NI) RAV-i.

Uuringus POLARIS-4 (vt tabel 11) 12 nädala jooksul sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ravitud 182 patsiendist ühel (1%) tekkis retsidiiv ja ta kvalifitseerus resistentsuse analüüsimiseks. Sellel patsiendil, kellel esines 1a genotüübiga HCV, ei tekkinud NS3, NS5A ega NS5B NI RAV-e.

DAA-d mittesaanud täiskasvanud patsientide hulgas tehtud uuringud

Uuringu POLARIS-2 sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 8-nädalasest ravirühmast (vt tabel 12) kvalifitseerus resistentsuse analüüsimiseks 501 patsiendist 21 (4%) (16 genotüübiga 1, 2 genotüübiga 2, 2 genotüübiga 4 ja 1 genotüübiga 5), kuna neil tekkis retsidiiv. Nendest 21 patsiendist ühel esinesid ebaõnnestumisel viirustekkelised NS5A RAV-id Q30R ja L31M. Mitte ühelgi neist 21 patsiendist ei tekkinud ebaõnnestumisel NS3 ja NS5B NI RAV-e. Sofosbuviiri/velpatasviiri 12-nädalasest ravirühmast kvalifitseerus resistentsuse analüüsimiseks 440 patsiendist 3 (1%) (2 genotüübiga 1, 1 genotüübiga 4), kuna neil tekkis retsidiiv. Nendest 3 patsiendist ühel (33%) esines ebaõnnestumisel viirustekkeline NS5A RAV Y93N. Mitte ühelgi neist 3 patsiendist ei tekkinud NS3 ja NS5B NI RAV-e.

Uuringu POLARIS-3 sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 8-nädalasest ravirühmast (vt tabel 14) kvalifitseerus resistentsuse analüüsiks 110 patsiendist kaks (2%) patsienti (genotüübiga 3, kuna neil tekkis retsiidiiv. Mitte kummalgi neist patsiendist ei tekkinud NS3, NS5A ega NS5B NI RAV-e. Sofosbuviiiri/velpatasviiri 12-nädalasest ravirühmast kvalifitseerus resistentsuse analüüsimiseks 109 patsiendist kaks (2%) patsienti viirusliku ebaõnnestumise tõttu. Mõlemal patsiendil esines ebaõnnestumisel viirustekkeline NS5A RAV Y93H. Mitte kummalgi neist patsiendist ei tekkinud NS3 ega NS5B NI RAV-e.

HCV resistentsusega seotud variantide ravieelsete väärtuste mõju ravitulemusele

DAA-d saanud täiskasvanud patsientide hulgas tehtud uuringud

Tehti andmeanalüüsid, et hinnata seost olemasolevate ravieelsete NS3 ja NS5A RAV-ide ning ravitulemuste vahel patsientide hulgas, keda oli varem DAA raviskeemidega ravitud ja kes said uuringutes POLARIS-1 ning POLARIS-4 sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 12 nädala jooksul. Need on näidatud tabelis 6.

Tabel 6. SVR12 DAA_d saanud patsientidel, kellel oli või ei olnud ravieelselt NS3 või NS5A RAV-e, uuringute kaupa

	Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir 12 nädalat	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Ilma NS3 või NS5A RAV-ita	98% (42/43)	99% (85/86)
Mis tahes NS3 või NS5A RAV	97% (199/205)	100% (83/83)
Ainult NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Ainult NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 ja NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
RAV-id olid NS3 ja NS5A jaoks määramata ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. NS3 ja/või NS5A geeni järjestuse probleemiga patsiendid.

Uuringus POLARIS-1 saavutati SVR12 19 patsiendist 18-l (95%), kellel oli ravieelselt NS5B NI RAV-id, sealhulgas 2 patsienti, kellel oli lisaks ravieelsetele NS5A RAV-idele ka S282T NS5B NI RAV. Uuringus POLARIS-4 oli kokku 14 patsiendil algtasemel viirus koos NS5B NI RAV-idega ja kõigil saavutati SVR12.

DAA-d mittesaanud täiskasvanud patsientide hulgas tehtud uuringud

Analüüsid viidi läbi selleks, et uurida seost uuringueelsete NS3 ja NS5A RAV-ide ja ravitulemuste vahel patsientidel, keda ei olnud varem DAA raviskeemidega ravitud ja kes said uuringutes POLARIS-2 ning POLARIS-3 sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 8 nädala jooksul. Need on näidatud tabelis 7.

Tabel 7. SVR12 DAA-d mittesaanud patsientidel, kellel oli või ei olnud ravieelselt NS3 või NS5A RAV-e, uuringute kaupa

	Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir 8 nädalat	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Ilma NS3 või NS5A RAV-ita	98% (224/229)	98% (80/82)
Mis tahes NS3 või NS5A RAV	94% (234/250)	100% (23/23)
Ainult NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Ainult NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 ja NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
RAV-id olid NS3 ja NS5A jaoks määramata ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. NS3 ja/või NS5A geeni järjestuse probleemiga patsiendid.

Uuringus POLARIS-2 saavutati SVR12 kõigil 39 patsiendil, kellel oli ravieelselt NS5B NI RAV-id, ja uuringus POLARIS-3 saavutati see kolmest patsiendist kahel (67%). Uuringutes POLARIS-2 ja POLARIS-3 ei tuvastatud ühelgi patsiendil NS5B NI RAV-i S282T. Uuringus POLARIS-2 oli 1a genotüübiga patsientidest SVR12 87%-l (53/61) nendest, kellel olid Q80K/L/R RAV-id, ja 94% (99/105) nendest, kellel ei olnud Q80K/L/R RAV-e.

Uuring lastega

II faasi uuringus võeti 21-lt varem DAA raviskeemidega mitteravitud lapspatsiendilt vanuses 12 kuni 18 aasta ravieelselt NS3, NS5A ja NS5B järjestused. 21 patsiendist tuvastati ravieelselt NS3, NS5A ja/või NS5B Ni RAV-id vastavalt 1, 10 ja 3 patsiendil. Pärast 8-nädalast ravi Vosevi'ga saavutati kõigil 21 patsiendil SVR12, sh kõigil patsientidel, kellel olid ravieelselt NS3, NS5A ja/või NS5B NI RAV-id.

Kliiniline efektiivsus

Vosevi (sofosbuviir [SOF]/velpatasviir [VEL]/voksilapreviir [VOX]) efektiivsust hinnati neljas 3. faasi uuringus täiskasvanutel, kahes DAA-d saanud patsientidel tehtud uuringus ja kahes DAA-d mittesaanud patsientidel tehtud uuringus HCV genotüüpide 1...6 infektsiooniga ning tsirroosiga ja kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel, nagu on toodud tabelis 8. Kõigi uuringute demograafilised näitajad ja ravieelsed andmed on esitatud tabelis 9.

Tabel 8. Vosevi'ga tehtud uuringud HCV genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel

Uuring	Populatsioon	Uuringu ravirühmad (ravitud patsientide arv)	Täiendavad uuringuandmed
POLARIS-1 (randomiseeritud topeltpime)	NS5A inhibiitorit saanud patsiendid, GT1–6, maksatsirroosiga või ilma	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 nädalat (n = 263) • Platseebo 12 nädalat (n = 152) 	Platseebokontrolliga uuringus, kus GT1 infektsiooniga patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 SOF/VEL/VOX või platseebo 12 nädala rühmadesse. SOF/VEL/VOX 12 nädala rühma kaasati ainult GT2–6 infektsiooniga patsiendid.
POLARIS-4 (avatud)	DAA-d saanud patsiendid (kes ei saanud NS5A inhibiitorit), GT1–6, maksatsirroosiga või ilma	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 nädalat (n = 182) • SOF/VEL 12 nädalat (n = 151) 	GT1-3 infektsiooniga patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 SOF/VEL/VOX või SOF/VEL 12 nädala rühmadesse. SOF/VEL/VOX 12 nädala rühma kaasati ainult GT4-6 infektsiooniga patsiendid.
POLARIS-2 (avatud)	DAA-d mittesaanud patsiendid, GT 1, 2, 4, 5, või 6, maksatsirroosiga või ilma GT3 ilma maksatsirroosita	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 nädalat (n = 501) • SOF/VEL 12 nädalat (n = 440) 	GT1-4 infektsiooniga patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 SOF/VEL/VOX 8 nädala või SOF/VEL 12 nädala rühmadesse. SOF/VEL/VOX 8 nädala rühma kaasati ainult GT5-6 infektsiooniga patsiendid.
POLARIS-3 (avatud)	DAA-d mittesaanud patsiendid, GT 3 ja maksatsirroosiga	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 nädalat (n = 110) • SOF/VEL 12 nädalat (n = 109) 	Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 SOF/VEL/VOX 8 nädala või SOF/VEL 12 nädala rühmadesse.

DAA: otsetoimivad viirusvastased; GT: genotüüp; SOF: sofosbuviir; VEL: velpatasviir; VOX: voksilapreviir

Tabel 9. Uuringutesse POLARIS-1, -2, -3 ja -4 kaasatud patsientide demograafilised näitajad ning patsientide ravieelsed andmed

Patsientide iseloomustus	Uuringud DAA-d saanud patsientidel		Uuringud DAA-d mittesaanud patsientidel	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Vanuse (aastates) mediaan (vahemik)	59 (27–84)	58 (24–85)	55 (18–82)	56 (25–75)
Meessugu	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Rass</i>				
Mustanahaline/afroameeriklane	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Valge	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Hispaania/latiino	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genotüüp</i>				
Genotüüp 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Genotüüp 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Genotüüp 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Genotüüp 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Genotüüp 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Genotüüp 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Genotüüp 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
HCV RNA \geq 800 000 RÜ/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Kompenseeritud maksatsirroos	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Uuringukeskus</i>				
USA	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Mitte-USA	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

Kliinilistes uuringutes mõõdeti seerumi HCV RNA väärtuseid HCV testiga COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versioon 2.0), mille kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantification*, LLOQ) on 15 RÜ/ml. HCV paranemismäära esmane tulemusnäitaja oli püsiv viroloogiline ravivastus (SVR12), mis on määratletud kui LLOQ-st madalam HCV RNA väärtus 12 nädalat pärast ravi lõpetamist.

*DAA-d saanud patsientide hulgas tehtud kliinilised uuringud
NS5A inhibiitorit saanud täiskasvanud (POLARIS-1)*

Tabelis 10 on esitatud uuringu POLARIS-1 SVR12 väärtused HCV genotüüpide kaupa. Aja mediaan eelneva DAA ebaõnnestumise ja Vosevi esimese annuse vahel uuringu POLARIS-1 patsientidel oli 39 nädalat (vahemik: 11 kuni 299 nädalat). Ükski platseeborühma patsient ei saavutanud SVR4.

Tabel 10. SVR12 NS5A inhibiitorit saanud patsientidel HCV genotüüpide kaupa, uuring POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 nädalat (n = 263)								
	Kokku (kõik GT-d) (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 45)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 51)	GT-6 (n = 46)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Kokku (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>Tulemused ilma SVR-ta patsientidel</i>									
Raviaegne viroloogilise ravivastuse puudumine ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Retsidiiv ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/45	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6

	SOF/VEL/VOX 12 nädalat (n = 263)								
	Kokku (kõik GT-d) (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 45)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 51)	GT-6 (n = 46)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Kokku (n = 150)					
Muu ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genotüüp

* Kõige sagedasemad varasemad NS5A inhibiitorid olid ledipasviir (LDV) (51%), daklatasviir (27%) ja ombitasviir (11%).

- Ühel teadmata genotüübiga patsiendil saavutati SVR12.
- Neljal patsiendil olid genotüüpidest 1a või 1b erinevad genotüüpi 1 alatüübid; kõigil 4 patsiendil saavutati SVR12.
- Ühel patsiendil, kellel esines ravieegne viroloogiline ebaõnnestumine, näitasid farmakokineetilised andmed ravi mittejärgimist.
- Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.
- Muud sisaldavad puuduvate andmetega patsiente ja neid, kes katkestasid ravi enne viroloogilist supressiooni.

DAA-ga ravitud täiskasvanud, kes ei olnud saanud NS5A inhibiitorit (POLARIS-4)

Tabelis 11 on esitatud POLARIS-4 uuringu SVR12 HCV genotüübi ja viroloogiliste tulemusnäitajate kaupa. Aja mediaan eelneva DAA ebaõnnestumise ja Vosevi või sofosbuviiri/velpatasviiri esimese annuse vahel uuringu POLARIS-4 patsientidel oli 76 nädalat (vahemik: 10 kuni 549 nädalat).

Tabel 11. POLARIS-4 uuringu SVR12 HCV genotüübi ja viroloogiliste tulemusnäitajate kaupa

	SOF/VEL/VOX 12 nädala rühm (n = 182)	SOF/VEL 12 nädalat (n = 151)
Üldine SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)
Genotüüp 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Genotüüp 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Genotüüp 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Genotüüp 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Genotüüp 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Genotüüp 4	100% (19/19)	0/0
<i>SVR-ta patsientide tulemused</i>		
Ravieegne viroloogiline ebaõnnestumine ^a	0/182	1% (1/151)
Retsidiiv ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Muud ^c	2% (3/182)	0/151

a. Enamikul (85%) patsientidel ebaõnnestus varasem raviskeem, mis sisaldas sofosbuviiri.

b. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

c. Muud sisaldavad puuduvate andmetega patsiente ja neid, kes katkestasid ravi enne viroloogilist supressiooni.

DAA-d mittesaanud patsientide hulgas tehtud kliinilised uuringud

HCV genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga DAA-d mittesaanud täiskasvanud (POLARIS-2)

Tabelis 12 on esitatud uuringu POLARIS-2 SVR12 väärtused HCV genotüübi ja viroloogiliste tulemusnäitajate kaupa.

Tabel 12. POLARIS-2 uuringu SVR12 HCV genotüübi ja viroloogiliste tulemusnäitajate kaupa

	SOF/VEL/VOX 8 nädalat (n = 501)	SOF/VEL 12 nädalat (n = 440)
Üldine SVR12^a	95% (477/501)	98% (432/440)
Genotüüp 1 ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
Genotüüp 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Genotüüp 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Genotüüp 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Genotüüp 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Genotüüp 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Genotüüp 5	94% (17/18)	0/0
Genotüüp 6	100% (30/30)	100% (9/9)

	SOF/VEL/VOX 8 nädalat (n = 501)	SOF/VEL 12 nädalat (n = 440)
<i>Tulemused ilma SVR-ta patsientidel</i>		
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/501	0/440
Retsidiiv ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Muu ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* Uuringus POLARIS-2 osalenud patsientidest 23% olid saanud eelnevalt ravi interferoonipõhise raviskeemiga.

a. VEL-SOF-VOX rühma kahel patsiendil, kellel oli teadmata genotüüp, saavutati SVR12.

b. Kahel patsiendil olid genotüüpidest 1a või 1b erinevad genotüüp 1 alatüübid; mõlemal patsiendil saavutati SVR12.

c. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

d. Muud sisaldavad puuduvate andmetega patsiente ja neid, kes katkestasid ravi enne virooloogilist supressiooni.

8-nädalane ravi Vosevi'ga uuringus POLARIS-2 ei näidanud mitteparemust võrreldes 12-nädalase sofosbuviiiri/velpatasviiri raviga eelmääratud piiri –5% juures. SVR12 erinevust põhjustas genotüübi 1a infektsiooni ja/või maksatsirroosiga patsientide madalam ravivastuse määr. Genotüübi 1a maksatsirroosita patsientidel, keda raviti Vosevi'ga 8 nädalat, mõjutasid tulemust järgnevad ravieelsed faktorid: KMI ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV-id, IL28B mitte-CC, HCV RNA $\geq 800,000$ RÜ/ml. SVR12 oli 98% kahe või vähema faktoriga patsientidel ja 81% kolme või enama faktoriga patsientidel. Tabelis 13 on esitatud uuringu POLARIS-2 SVR12 väärtused HCV genotüübi ja tsirroosistaatuse kaupa.

Tabel 13. POLARIS-2 uuringu SVR12 HCV genotüübi ja virooloogiliste tulemusnäitajate kaupa tsirroosita või tsirroosiga patsientidel, kes said Vosevi't 8 nädala jooksul

	SOF /VEL/VOX 8 nädalat	
	Tsirroosita (411/501)	Tsirroosiga (90/501)
Üldine SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)
Genotüüp 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
Genotüüp 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
Genotüüp 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Genotüüp 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Genotüüp 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Genotüüp 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Genotüüp 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Genotüüp 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Tulemused ilma SVR-ta patsientidel</i>		
Raviaegne virooloogilise ravivastuse puudumine	0/411	0/90
Retsidiiv ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Muu ^e	< 1% (2/411)	1% (1/90)

a. Kahel tsirroosita ja määratlemata genotüübiga SOF/VEL/VOX rühma patsiendil saavutati SVR12.

b. Ühel tsirroosita patsiendil oli genotüüpidest 1a või 1b erinev genotüüp 1 alatüüp; patsiendil saavutati SVR12.

c. SVR12 on 89% Ameerika Ühendriikide kõigis uuringukeskustes osalenud genotüübiga 1a patsientidel ja 97% väljaspool Ameerika Ühendriike kõigis uuringukeskustes osalenud genotüübiga 1a patsientidel

d. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.

e. Muud sisaldavad puuduvate andmetega patsiente ja neid, kes katkestasid ravi enne virooloogilist supressiooni.

HCV genotüübi 3 -infektsiooniga ja kompenseeritud tsirroosiga DAA-d mittesaanud täiskasvanud (POLARIS-3)

Tabelis 14 on esitatud uuringu POLARIS-3 SVR12 ja virooloogiliste tulemusnäitajate väärtused.

Tabel 14. Uuringu POLARIS-3 SVR12 ja virooloogilised tulemusnäitajad (HCV genotüüp 3 kompenseeritud maksatsirroosiga)*

	SOF/VEL/VOX 8 nädalat (n = 110)	SOF/VEL 12 nädalat (n = 109)
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>SVR-ta patsientide tulemused</i>		
Raviaegne virooloogiline ebaõnnestumine	0/110	1% (1/109)
Retsidiiv ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Muud ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* Uuringus POLARIS-3 osalenud patsientidest 29% olid saanud eelnevalt ravi interferoonipõhise raviskeemiga.
a. Retsidiiv määratletakse patsientide arvu põhjal, kelle HCV RNA on viimase ravieegse hinnangu ajal < LLOQ.
b. Muud sisaldavad puuduvate andmetega patsiente ja neid, kes katkestasid ravi enne virooloogilist supressiooni.

Täiskasvanud, kes olid eelnevalt saanud raviskeemi, mis sisaldas sofosbuviiiri/velpatasviiri

Ravi efektiivsust hinnati Vosevi't 12 nädalat saanud patsientidel, kes olid eelnevalt saanud raviskeemi, mis sisaldas sofosbuviiiri/velpatasviiri. Ravi uuesti alustamise mediaanaeg oli 414 päeva (vahemik 198 kuni 1271). Uuringus osales 31 patsienti, 74% (23/31) olid meessoost, 81% (25/31) europiidid, 71%-l (22/31) oli algne KMI < 30 kg/m², 48%-l (15/31) oli kompenseeritud tsirroos, 58% (18/31) patsientidest oli saanud eelnevalt sofosbuviiiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri ning 42% (13/31) patsientidest oli saanud eelnevalt sofosbuviiiri ja velpatasviiri. Enamikul patsientidest oli genotüüp 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) või genotüüp 3 (26% (8/31)) HCV-infektsioon. Üldine SVR12 oli 100% (31/31).

Eakad

Vosevi kliinilistes uuringutes osales 189 vähemalt 65-aastast patsienti (17% kõigist 2. ja 3. faasi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest). ≥ 65-aastaste patsientide ravivastuse määrad olid kõigis ravirühmades sarnased nagu < 65-aastastel patsientidel.

Lapsed

II faasi avatud kliinilises uuringus (uuring 1175) hinnati 21-l varem DAA-d mittesaanud patsiendil 8-nädalase sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ravimise efektiivsust HCV-infektsiooniga 12-aastastel ja vanematel lapspatsientidel.

21 ravitud patsiendi mediaanvanus oli 14 aastat (vahemik: 12 kuni 16); 62% olid naissoost, 76% olid europiidest rassist, 5% olid mustanahalised ja 10% olid asiaadid, 10% olid hispaania/ladinaameerika päritolu. Keskmise kehakaal oli 54 kg (vahemik: 38 kuni 86 kg); keskmine kehamassiindeks oli 20,5 kg/m² (vahemik: 17 kuni 32 kg/m²), ja 52%-l oli ravieelne HCV RNA tase ≥ 800 000 RÜ/ml. 1., 2., 3. ja 4. HCV genotüübiga patsientide osakaal oli vastavalt 29%, 19%, 43% ja 10%; ühelgi patsiendil teadaolevalt tsirroosi ei olnud. Enamik patsientidest (76%) oli saanud infektsiooni vertikaalse ülekande teel. SVR12 osakaal oli 100%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sofosbuviiiri, GS-331007, velpatasviiri ja voksilapreviiri farmakokineetilisi omadusi on hinnatud tervetel täiskasvanud osalejatel ja kroonilise C-hepatiidiga patsientidel.

Sofosbuviiir

Sofosbuviiir imendus kiiresti pärast Vosevi suukaudset manustamist ning plasmakontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 2 tundi pärast annuse manustamist. GS-331007 plasmakontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 4 tundi pärast annuse manustamist. HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid sofosbuviiiri (n = 1038) püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ ja C_{max} keskmised vastavalt 1665 ng•h/ml ja 678 ng•h/ml; GS-331007 (n = 1593) püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ ja C_{max} keskmised olid vastavalt 12 834 ng•hr/ml

ja 744 ng/ml. Sofosbuviiri ja GS-331007 AUC₀₋₂₄ ja C_{max} olid tervetel täiskasvanud osalejatel ja HCV-infektsiooniga patsientidel sarnased.

Velpatasviir

Velpatasviiri kontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 4 tundi pärast annuse manustamist. HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid velpatasviiri (n = 1595) püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ ja C_{max} keskmised vastavalt 4041 ng•hr/ml ja 311 ng/ml. Tervete osalejatega (n = 137) võrreldes olid HCV-infektsiooniga patsientidel velpatasviiri AUC₀₋₂₄ ja C_{max} vastavalt 41% ja 39% madalamad.

Voksilapreviir

Voksilapreviiri kontsentratsioonide maksimumi mediaan saavutati 4 tundi pärast annuse manustamist. HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal olid voksilapreviiri (n = 1591) püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ ja C_{max} keskmised vastavalt 2577 ng•hr/ml ja 192 ng/ml. Tervete osalejatega (n = 63) võrreldes olid HCV-infektsiooniga patsientidel voksilapreviiri AUC₀₋₂₄ ja C_{max} 260% kõrgemad.

Toidu mõju

Kui Vosevi't või selle koosmanustatavaid komponente võeti koos toiduga, olid sofosbuviiri C_{max} ja AUC_{0-inf} vastavalt 64%...144% ja 9%...76% kõrgemad; velpatasviiri C_{max} ja AUC_{0-inf} olid vastavalt 40%...166% ja 37%...187% kõrgemad ning voksilapreviiri C_{max} ja AUC_{0-inf} olid vastavalt 112%...435% ja 147%...680% kõrgemad. GS-331007 AUC_{0-inf} ei muutunud ja C_{max} oli 19%...35% madalam, kui Vosevi't või selle koosmanustatavaid komponente võeti koos toiduga.

Jaotumine

Sofosbuviir seondub ligikaudu 61...65% ulatuses inimese plasmavalkudega ja seonduvus vahemikus 1 µg/ml kuni 20 µg/ml ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. GS-331007 seonduvus inimese plasmavalkudega minimaalsel määral. Pärast ühekordse 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviiri annuse manustamist tervetele patsientidele oli [¹⁴C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe ligikaudu 0,7.

Velpatasviir seondub ligikaudu > 99% ulatuses inimese plasmavalkudega ja seonduvus vahemikus 0,09 µg/ml kuni 1,8 µg/ml ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Pärast ühekordse 100 mg [¹⁴C]-velpatasviiri annuse manustamist tervetele osalejatele oli [¹⁴C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe vahemikus 0,5...0,7.

Voksilapreviir seondub ligikaudu > 99% ulatuses inimese plasmavalkudega. Pärast ühekordse 100 mg [¹⁴C]-voksilapreviiri annuse manustamist tervetele isikutele oli [¹⁴C]-radioaktiivsuse vere/plasma suhe vahemikus 0,5...0,8.

Biotransformatsioon

Sofosbuviir metaboliseerub ulatuslikult maksas, kus moodustub farmakoloogiliselt aktiivne nukleosiidi analoogtrifosfaat GS-461203. Ainevahetusrada hõlmab inimese katepsiin A (CatA) või karboksüülesteri 1 (CES1) katalüüsitud karboksüülestri ühendi järjestikust hüdrolyüüsi ja fosforamidaadi lõhustamist histidiinitriaadi nukleotiidi siduva valgu 1 (HINT1) poolt, millele järgneb fosforüleerimine pürimidiinnukleotiidide biosünteesi vahendusel. Defosforüleerimise tulemusel moodustub nukleosiidi metaboliit GS-331007, mida ei ole võimalik tõhusalt refosforüleerida ning millel puudub *in vitro* HCV-vastane toime. Pärast ühekordset 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviiri suukaudset annust moodustas GS-331007 ligikaudu > 90% kogu süsteemsest ekspositsioonist.

Velpatasviir on peamiselt CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 substraat, mille muundamine toimub aeglaselt. Pärast ühekordset 100 mg [¹⁴C]-velpatasviiri annust moodustas suurema osa (> 98%) plasma radioaktiivsusest lähteravim. Inimese plasmas tuvastatud metaboliitideks olid monohüdroksüleeritud ja desmetüleeritud velpatasviir. Väljaheites esineb velpatasviir suures osas muutumatul kujul.

Voksilapreviir on peamiselt CYP3A4 substraat, mille muundamine toimub aeglaselt. Pärast ühekordset 100 mg [¹⁴C]-voksilapreviiri annuse manustamist moodustas suurema osa (umbes 91%) plasma radioaktiivsusest lähteravim. Inimese plasmas tuvastatud metaboliitideks olid hüdrolüüsitud ja dehüdrogeenitud voksilapreviir. Väljaheites esineb voksilapreviir suures osas muutumatu kujul.

Eritumine

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-sofosbuviiiri 400 mg annust eritus [¹⁴C]-radioaktiivsusest kokku üle 92%, millest uriiniga eritus ligikaudu 80%, väljaheitega 14% ja väljahingatud õhuga 2,5%. Suurem osa sofosbuviiiri uriiniga eritunud annusest moodustas GS-331007 (78%), samas kui sofosbuviiirina eritus 3,5%. Need andmed näitavad, et GS-331007 peamine eliminatsioonimehhanism on renaalne kliirens. Sofosbuviiiri ja GS-331007 lõpliku poolväärtusaja mediaanid pärast Vosevi manustamist olid vastavalt 0,5 ja 29 tundi.

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-velpatasviiri 100 mg annust eritus [¹⁴C]-radioaktiivsusest kokku 95%, millest väljaheitega eritus ligikaudu 94% ja uriiniga 0,4%. Väljaheites esines velpatasviir suures osas muutumatu kujul, mis moodustas keskmiselt 77% manustatud annusest; väiksemal määral esines monohüdroksüleeritud velpatasviiri (5,9%) ja desmetüleeritud velpatasviiri (3,0%). Need andmed näitavad, et velpatasviiri üheks peamiseks eliminatsioonimehhanismiks oli lähteravimi eritumine koos sapiga. Velpatasviiri lõpliku poolväärtusaja mediaan pärast Vosevi manustamist oli ligikaudu 17 tundi.

Pärast ühekordset suukaudset [¹⁴C]-voksilapreviiri 100 mg annust eritus [¹⁴C]-radioaktiivsusest kokku 94%, kusjuures kogu radioaktiivsus mõõdeti roojas ja uriinis ei esinenud midagi. Väljaheites esineb voksilapreviir suures osas muutumatu kujul, mis moodustas keskmiselt 40% manustatud annusest. Samuti väljaheitest tuvastatud voksilapreviiri metaboliitide hulka kuulusid des-[metüültsüklopropüülsulfoonamiid]-voksilapreviir (22,1%), mis moodustub peensooles, dehüdrovoksilapreviir (7,5%) ja kaks des-[metüültsüklopropüülsulfoonamiid]-oksü-voksilapreviiri metaboliiti (5,4% ja 3,9%). Voksilapreviiri peamiseks eliminatsioonimehhanismiks oli lähteravimi eritumine koos sapiga. Voksilapreviiri lõpliku poolväärtusaja mediaan pärast Vosevi manustamist oli ligikaudu 33 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusevahemikus 200...1200 mg on sofosbuviiiri ja GS-331007 AUC-d peaaegu annusega võrdelised. Velpatasviiri AUC suureneb proportsionaalselt rohkem 5...50 mg annuse korral ja vähem kui proportsionaalselt 50...450 mg annuse korral, mis näitab, et velpatasviiri imendumist piirab selle lahustuvus. Voksilapreviiri (uuritud söömisjärgsetes tingimustes) AUC suureneb rohkem kui annusega proportsionaalselt annusevahemikus 100...900 mg.

In vitro katsetel põhinev sofosbuviiiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri koostoimepotentsiaal

Sofosbuviiir, velpatasviir ja voksilapreviir on ravimi transporterite P-gp ja BCRP substraadid, samas kui GS-331007 seda ei ole. Voksilapreviir, ja vähemal määral velpatasviir, on ka OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid. *In vitro* täheldati velpatasviiri aeglast metaboolset muundamist CYP2B6, CYP2C8 ja CYP3A4 poolt ning voksilapreviiri muundamist peamiselt CYP3A4 poolt.

Sofosbuviiir ja GS-331007 ei ole ravimi transporterite P-gp, BCRP, ravimite multiresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2), sapisoolade väljavoolu pumba (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 ja orgaanilise kationide transporter (OCT) 1 inhibiitor ning GS331007 ei ole OAT1, OAT3, OCT2 ja multiravimite ja toksiinide eritamise valgu (MATE) 1 inhibiitor. Sofosbuviiir ja GS-331007 ei ole CYP-i ega uridiin-glükuronosültransferaasi (UGT) 1A1 ensüümide indutseerijad ega inhibiitorid.

Velpatasviir on ravimi transporterite P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja OATP2B1 inhibiitor ning osaleb nende transporterite ja ravimi interaktsioonides peamiselt ainult imendumise osas. Kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel ei inhibeeri velpatasviir hepaatilisi transportereid BSEP, naatriumtaurokolaadi kotransportervalgu (NTCP), OATP1A2 ega OCT1, renaalseid transportereid OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ega MATE1 ega CYP ega UGT1A1 ensüüme.

Voksilapreviir on ravimi transporterite P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitor ning osaleb nende transporterite ja ravimi interaktsioonides peamiselt ainult imendumise osas. Kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel ei inhibeeri voksilapreviir hepaatilisi transportereid OCT 1, renaalseid transportereid OCT2, OAT1, OAT3 ega MATE 1 ega CYP ega UGT1A1 ensüüme.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Rass ja sugu

Sofosbuviiri, GS-331007, velpatasviiri ega voksilapreviiri puhul ei täheldatud rassist ega soost sõltuvaid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga patsientidel näitas, et analüüsitava vanusevahemikus 18...85 eluaastat ei omanud vanus kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiri, GS-331007, velpatasviiri ega voksilapreviiri ekspositsioonile. 13-l olemasolevate farmakokineetiliste andmetega patsiendil vanuses 75...84 aastat oli keskmine ekspositsioon voksilapreviirile 93% kõrgem kui keskmine ekspositsioon, mida täheldati patsientidel vanuses 18...64 aastat.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kokkuvõtte allpool kirjeldatud erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse (NK) mõju kohta kokkupuutel Vosevi komponentidega võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustuse mõju kokkupuutele (AUC) sofosbuviiri, GS - 331007, velpatasviiri ja voksilapreviiriga võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega

	HCV-negatiivsed isikud				HCV-nakkusega isikud		
	Kerge NK (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/ min/ 1,73m ²)	Mõõdukas NK (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/ 1,73m ²)	Raske NK (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73m ²)	Dialüüsi vajav ESRD		Raske NK (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73m ²)	Dialüüsi vajav ESRD
				Manustatud 1 h enne dialüüsi	Manustatud 1 h pärast dialüüsi		
Sofosbuviir	1,6-kordne \uparrow	2,1-kordne \uparrow	2,7-kordne \uparrow	1,3-kordne \uparrow	1,6-kordne \uparrow	~2-kordne \uparrow	1,8-kordne \uparrow
GS-331007	1,6-kordne \uparrow	1,9-kordne \uparrow	5,5-kordne \uparrow	\geq 10-kordne \uparrow	\geq 20-kordne \uparrow	~7-kordne \uparrow	18-kordne \uparrow
Velpatasviir	-	-	1,5-kordne \uparrow	-	-	-	1,4-kordne \uparrow
Voksilapreviir	-	-	1,7-kordne \uparrow	-	-	-	-

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti kerge (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel ning hemodialüüsi vajavatel ESRD-ga patsientidel pärast sofosbuviiri ühekordset 400 mg annust võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) patsientidega. GS-331007 eemaldub tõhusalt hemodialüüsiga, ekstraktsiooni määraga ligikaudu 53%. Pärast sofosbuviiri 400 mg ühekordset annust eemaldus 4-tunnise hemodialüüsi käigus ligikaudu 18% manustatud annusest.

HCV-nakkusega raske neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientide puhul, kes said sofosbuviiri 200 mg koos ribaviriiniga (n=10) või sofosbuviiri 400 mg koos ribaviriiniga (n=10) 24 nädalat või ledipasviiri/sofosbuviiri 90/400 mg (n=18) 12 nädalat, oli sofosbuviiri ja GS-331007 farmakokineetika võrreldav raske neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsete täiskasvanud patsientide omaga.

Velpatasviiri farmakokineetikat uuriti ühekordse 100 mg velpatasviiri annusega raske (eGFR < 30 ml/min Cockcrofti-Gaulti järgi) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel. Voksilapreviiri ei elimineerita renaalselt.

Lisaks uuriti voksilapreviiri farmakokineetikat ühekordse 100 mg voksilapreviiri annusega raske (eGFR < 30 ml/min Cockcroft-Gaulti järgi) neerufunktsiooni kahjustusega HCV-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel. Voksilapreviiri farmakokineetikat ei ole uuritud dialüüsi vajavate ESRD-ga patsientide puhul (vt lõik 4.2).

Sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri farmakokineetikat uuriti HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavate ESDR-ga patsientide puhul, kellele manustati 12 nädala jooksul kord ööpäevas sofosbuviiri/velpatasviiri 400/100 mg ning neid võrreldi ilma neerufunktsiooni kahjustuseta patsientidega sofosbuviiri/velpatasviiri 2/3 faasi uuringutes.

Olgugi et fikseeritud annustes manustatava sofosbuviiri, GS-331007, velpatasviiri ja voksilapreviiri ekspositsioone HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavate ESRD-ga täiskasvanud patsientide puhul Vosevi manustamise järgselt otseselt ei hinnatud, on sofosbuviiri, GS-331007 ja velpatasviiri ekspositsioonid eeldatavalt sarnased ekspositsioonidega, mida täheldati sofosbuviiri/velpatasviiri 400/100 mg manustamisel HCV-nakkusega ja dialüüsi vajavatele ESRD-ga patsientidele.

Maksafunktsiooni kahjustus

Sofosbuviiri farmakokineetikat uuriti pärast 7-päevast sofosbuviiri 400 mg annuse manustamist HCV-infektsiooniga mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klassid B ja C) täiskasvanud patsientidel. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega oli sofosbuviiri AUC₀₋₂₄ mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vastavalt 126% ja 143% kõrgem, samas kui GS-331007 AUC₀₋₂₄ oli vastavalt 18% ja 9% kõrgem. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroos (CPT klass A) ei omanud kliiniliselt olulist toimet sofosbuviiri ega GS-331007 ekspositsioonile.

Velpatasviiri farmakokineetikat uuriti pärast velpatasviiri ühekordse 100 mg annuse manustamist HCV-negatiivsetele mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klassid B ja C) täiskasvanud patsientidele. Mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ja normaalse maksafunktsiooniga kontrollisikute velpatasviiri kogu plasma ekspositsioon (AUC_{inf}) oli sarnane. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroos (CPT klass A) ei omanud kliiniliselt olulist toimet velpatasviiri ekspositsioonile.

Voksilapreviiri farmakokineetikat uuriti pärast voksilapreviiri ühekordse 100 mg annuse manustamist HCV-negatiivsetele mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (CPT klass B ja C) täiskasvanud patsientidele. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega, oli voksilapreviiri AUC_{inf} mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientidel vastavalt 299% ja 500% võrra kõrgem. Voksilapreviiri seondumata fraktsioon oli raske maksapuudulikkusega patsientidel umbes kaks korda suurem võrreldes mõõduka maksakahjustusega või normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HCV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel näitas, et maksatsirroosiga (CPT klass A) patsientidel oli voksilapreviiri kontsentratsioon 73% kõrgem kui tsirroosita patsientidel (vt lõik 4.2).

Kehakaal

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ei olnud täiskasvanute kehakaalul kliiniliselt olulist mõju sofosbuviiri, velpatasviiri ega voksilapreviiri ekspositsioonile.

Lapsed

Sofosbuviiri, GS-331007, velpatasviiri ja voksilapreviiri ekspositsioon lastel vanuses 12 aastat ja vanemad, kes said suu kaudu üks kord ööpäevas sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 400 mg/100 mg/100 mg annuseid, oli täiskasvanute omaga sarnane.

Vosevi farmakokineetikat lastel vanuses alla 12 aasta ja kehakaaluga alla 30 kg ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sofosbuviir

Sofosbuviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringutes, kromosoomi aberratsiooni testides inimese perifeersete lümfotsüütidega ja *in vivo* hiire mikronukleuse uuringutes. Rottidel ja küülikutel läbi viidud sofosbuviiri arengutoksilisuse uuringutes teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei avaldanud sofosbuviir kahjulikku mõju järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule.

2 aastat kestnud hiirte ja rottide kartsinogeensuse uuringutes, milles GS-331007 ekspositsioon oli vastavalt kuni 17 ja kuni 10 korda kõrgem kui inimestel, ei ilmnenud sofosbuviiri kartsinogeenset toimet.

Velpatasviir

Velpatasviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringutes, kromosoomi aberratsiooni testides inimese perifeersete lümfotsüütidega ja *in vivo* roti mikronukleuse uuringutes.

26-nädalat kestnud transgeensete hiirte ja 2 aastat kestnud rottide kantserogeensuse uuringus, milles velpatasviiri ekspositsioon oli vastavalt kuni 67 korda ja 5 korda kõrgem kui inimesel, ei ilmnenud velpatasviiri kartsinogeenset toimet.

Velpatasviiril puudub kahjulik toime paaritumisele ja fertiilsusele. Hiirtel ja rottidel läbi viidud velpatasviiri arengutoksilisuse uuringutes AUC ekspositsioonidel, mis ületasid vastavalt ligikaudu 23- ja 4-kordselt inimese ekspositsiooni soovitatava kliinilise annuse korral, teratogeenset toimet ei täheldatud. Võimalikku teratogeenset toimet täheldati küülikutel, kellel esines siseelundite tõsisid vääraarenguid AUC ekspositsioonidel, mis ületasid kuni 0,5-kordselt inimese ekspositsiooni soovitatava kliinilise annuse korral. Selle leiu asjakohasus inimesele ei ole teada. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud velpatasviiri kahjulikku mõju järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule AUC ekspositsioonidel, mis ületasid soovitataval kliinilisel doosil põhinevat inimeste ekspositsiooni ligikaudu 3 korda.

Voksilapreviir

Voksilapreviir ei olnud genotoksiline *in vitro* ega *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse uuringutes, kromosoomi aberratsiooni testides inimese perifeersete lümfotsüütidega ja *in vivo* roti mikronukleuse uuringutes.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole voksilapreviiri puhul läbi viidud.

Voksilapreviiril puudub kahjulik toime paaritumisele ja fertiilsusele. Rottidel ja küülikutel läbi viidud voksilapreviiri arengutoksilisuse uuringutes AUC ekspositsioonidel, mis ületasid vastavalt ligikaudu 141- ja 4-kordselt inimese ekspositsiooni soovitatava kliinilise annuse korral, teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud kahjulikku mõju järglaste käitumisele, reproduktsioonile ega arengule AUC ekspositsioonidel, mis ületasid soovitataval kliinilisel doosil põhinevat inimeste ekspositsiooni ligikaudu 238 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

kolloidne veevaba ränidioksiid
kopovidoon
naatriumkroskarmelloos (E468)
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
mikrokristalliline tselluloos (E460)

Tableti õhuke polümeerikate

must raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
makrogool (E1521)
polüvinüülalkohol (E1203)
talk (E553b)
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida tihedalt suletud pudelis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelis, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti ja polüesterspiraali ning silikageel-desikanti.

Pakendi suurus: väliskarp, mis sisaldab 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1223/001

EU/1/17/1223/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiri, 100 mg velpatasviiri ja 100 mg voksilapreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1223/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sofosbuviiri, 50 mg velpatasviiri ja 50 mg voksilapreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1223/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletid [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vosevi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vosevi võtmist
3. Kuidas Vosevi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vosevi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui Vosevi on välja kirjutatud teie lapsele, võtke arvesse, et kogu selles infolehes esitatud teave on mõeldud teie lapsele (sel juhul lugege „teie“ asemel „teie laps“).

1. Mis ravim on Vosevi ja milleks seda kasutatakse

Vosevi on ravim, mis sisaldab ühes tablettis toimeaineid sofosbuviir, velpatasviir ja voksilapreviir. Seda kasutatakse kroonilise (pikaajalise) maksa viirusinfektsiooni, C-hepatiidi raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga vähemalt 30 kg.

Ravimis sisalduvad toimeained toimivad koos, blokeerides kolme erinevat C-hepatiidi viiruse kasvamiseks ja paljunemiseks vajalikku valku, eemaldades seega infektsiooni organismist.

2. Mida on vaja teada enne Vosevi võtmist

Vosevi't ei tohi võtta

- kui olete sofosbuviiri, velpatasviiri, voksilapreviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Kui olete, siis **ärge võtke Vosevi't ja rääkige oma seisundist kohe oma arstile.**

- kui võtate praegu ükskõik millist järgmistest ravimitest:
 - **rifampitsiin** ja **rifabutiin** (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks);
 - **naistepuna** (taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks);
 - **karbamasepiin**, **fenobarbitaal** ja **fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihogude ennetamiseks);
 - **rosuvastatiin** (ravim, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolisisalduse raviks või teatud südame- ja veresoonehaiguste riski vähendamiseks);
 - **dabigatraan** (ravim, mida kasutatakse verehüüvete ennetamiseks);
 - **etüüülöstradioli** sisaldavad ravimid, sealhulgas mitmed rasestumisvastased vahendid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arstiga, kui:

- **teil on teisi probleeme maksaga** (lisaks C-hepatiidile), nt:
 - **teil esineb või on varem esinenud B-hepatiiti**, kuna teie arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida;
 - **kui teile on tehtud maksasiirdamine.**
- **te saate inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni vastast ravi**, kuna teie arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.

Enne Vosevi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks, sest see võib põhjustada teie pulsi eluohtlikku aeglustumist. Kui olete seda ravimit võtnud, võib teie arst kaaluda alternatiivseid ravimeid. Kui vajate ravi Vosevi'ga, võite vajada südametegevuse täiendavat jälgimist.
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Vosevi'ga, võite vajada vere glükoosisisalduse põhjalikumat jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Vosevi tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisisalduse vähenemine).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate või olete viimaste kuude jooksul võtnud ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- aeglane või ebaregulaarne pulss või südame rütmihäired;
- raskendatud hingamine või raskendatud hingamise süvenemine;
- valu rindkeres;
- peapööritus;
- südamepekslemine;
- minestamiseelne seisund või minestamine.

Vereanalüüsid

Teie arst võtab teilt enne ja pärast Vosevi-ravi ning selle ajal vereproovi. See on vajalik, et

- teie arst saaks välja selgitada, kas te peate Vosevi't võtma ja kui kaua;
- teie arst saaks kinnitada ravi toimimist ja et olete C-hepatiidi viirusest vabanenud.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 12-aastastele ega alla 30 kg kaaluvatele lastele. Vosevi kasutamist neil patsientidel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Vosevi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Mõnda ravimit ei tohi koos Vosevi'ga võtta.

Vosevi võtmine koos mis tahes järgneva ravimiga võib põhjustada nende ravimite toime lakkamise või muuta kõrvaltoimed hullemaks:

- **rifampitsiin** ja **rifabutiin** (infektsioonide, sh tuberkuloosi, ravimiseks kasutatavad antibiootikumid);
- **naistepuna** (taimne ravim depressiooni ravimiseks);
- **karbamasepiin**, **fenobarbitaal** ja **fenütoiin** (ravimid, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krambihooegade vältimiseks);

- **rosuvastatiin** (ravim, mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolisisalduse raviks või teatud südame- ja veresoonehaiguste riski vähendamiseks);
- **dabigatraan** (ravim, mida kasutatakse verehüüvete ennetamiseks);
- **etünüülöstradioli** sisaldavad ravimid, sealhulgas mitmed rasestumisvastased vahendid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate ükskõik millist allnimetatud ravimitest:

- **amiodaroon**, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks;
- **rifapentiin** (antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks);
- **okskarbapentiin** (ravim, mida kasutatakse epilepsia raviks ja krampihogude ennetamiseks);
- **tenofoviirdisoproksiilfumaraat** või ükskõik milline tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldav ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- **atasanaviir, efavirens** või **lopinaviir**, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- **digoksiin**, mida kasutatakse südamehäirete raviks;
- **modafiniil**, mida kasutatakse unehäirete raviks;
- **atorvastatiin, pravastatiin** või **muud statiinid**, mida kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks;
- **tsüklosporiin**, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks.

Vosevi võtmine ükskõik milliseiga nimetatud ravimitega võib takistada teie ravimite korralikku toimimist või süvendada mis tahes kõrvaltoimeid. Teie arst võib määrata teile erineva ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

- **Pidage nõu arsti või apteekriga**, kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse **maohaavandite, kõrvetiste või maohappe tagasivoolu raviks**, kuna need ravimid võivad vähendada velpatasviiri taset veres. Nende ravimite hulka kuuluvad:
 - antatsiidid (nt alumiinium-/magneesiumhüdroksiid või kaltsiumkarbonaat). Neid tuleb võtta vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Vosevi't;
 - prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool). Kui vajate neid ravimeid suurtes annustes, võib teie arst anda teile teisi ravimeid või kohandada teie võetava ravimi annust;
 - H₂-retseptori antagonistid (nt famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin). Kui te vajate neid ravimeid suurtes annustes, võib teie arst määrata teile teise ravimi või kohandada võetava ravimi annust.

Need ravimid võivad langetada Vosevi sisaldust teie veres. Kui te võtate ühte neist ravimitega, määrab teie arst teile teise ravimi maohaavandite, kõrvetiste või happe tagasivoolu raviks või annab nõu, kuidas ja millal seda ravimit võtta.

- **Pidage nõu arsti või apteekriga**, kui te võtate **varfariini või teisi sarnaseid ravimeid**, mida nimetatakse K-vitamiini antagonistideks ja mida kasutatakse vere vedeldamiseks. Teie arst võib suurendada vereanalüüsides sagedust, et kontrollida, kui hästi teie veri hüübib.
- C-hepatiidi ravi toime võib maksafunktsioon muutuda ja seetõttu võib see mõjutada teisi ravimeid (nt immuunsüsteemi pärssimiseks kasutatavaid ravimeid jne). Arstil võib olla vaja neid teisi ravimeid hoolikalt jälgida ja kohandada nende annust pärast ravi alustamist Voseviga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase, imetate oma last või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Vosevi ei ole soovitatav raseduse ajal. Vosevi toimed raseduse ajal ei ole teada.

Imetamine

Ärge imetage Vosevi-ravi ajal. Mõned Vosevi toimeained võivad erituda inimese rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vosevi ei tohiks mõjutada teie võimet autot juhtida ja tööriistade või masinatega töötada.

Vosevi sisaldab laktoosi

- Rääkige oma arstile, kui teil on laktoositalumatus või talumatus teiste suhkrute vastu. Vosevi sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Vosevi't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus

Vosevi soovitatav annus on üks 400 mg/100 mg/100 mg tablett või kaks 200 mg/50 mg/50 mg tabletti üks kord ööpäevas 8 või 12 nädala vältel.

Võtke Vosevi't vastavalt oma arsti soovitudele.

Neelake tablett (tabletid) tervelt alla koos toiduga. Ärge tabletti närige, purustage ega poolitage, kuna see on väga kibeda maitsega.

Neeruprobleemid

Rääkige oma arstile, kui teil on **neeruprobleemid** või kui teile tehakse **neerudialüüsi**, sest Vosevi toimet raskete neeruprobleemidega patsientidele ei ole veel lõplikult välja selgitatud.

Maksaprobleemid

Vosevi't ei tohi kasutada, kui teil on mõõdukad või rasked maksaprobleemid.

Kui te võtate antatsiidi, võtke seda vähemalt 4 tundi enne või 4 tundi pärast Vosevi't.

Kui te oksendate pärast Vosevi võtmist, võib see mõjutada Vosevi kogust teie veres. See võib pärssida Vosevi toimet.

- Kui te oksendate **vähem kui 4 tundi pärast** Vosevi võtmist, võtke veel üks annus.
- Kui te oksendate **rohkem kui 4 tundi pärast** Vosevi võtmist, ei ole vaja annust võtta enne, kui järgmise plaanilise annuse ajal.

Kui te võtate Vosevi't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate Vosevi't kogemata soovitatavast annusest rohkem, võib teil olla suurenenud risk selle ravimi kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Võtke ühendust oma arstiga või pöörduge abi saamiseks kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipudel kaasa, nii saate hõlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Vosevi't võtta

On oluline, et te ei jäta selle ravimi annust vahele.

Kui teil jääb annus vahele, tehke kindlaks, kui palju aega on möödunud viimasest Vosevi võtmisest:

- **kui te märkate seda 18 tunni jooksul** ajast, mil te tavaliselt Vosevi't võtate, peate võtma vahelejäänud annuse esimesel võimalusel. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal;
- **kui te märkate seda 18 tunni möödumisel või hiljem** ajast, mil te tavaliselt Vosevi't võtate, oodake ning võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust väikeste vahedega).

Ärge lõpetage Vosevi võtmist

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Ravikuuri lõpuni tegemine on väga oluline, sest nii annate ravimitele parima võimaluse C-hepatiidi viirusinfektsiooni väljaravimiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised.

Lõpetage Vosevi võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- näo, huulte, keele või kõri turse (angioödeem) (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime – võib esineda kuni 1 inimesel 100-st*)
- laialdane tugev lööve koos naha koorumisega, millega võivad kaasneda palavik, gripilaadsed sümptomid, villid suus, silmades ja/või suguelunditel (Stevensi-Johnsoni sündroom) (*selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata*)

Muud esineda võivad kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(*võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st*):

- peavalu
- kõhulahtisus
- halb enesetunne (iiveldus)

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(*võib esineda kuni 1 inimesel 10-st*):

- kõhuvalu
- vähenenud söögiisu
- halb enesetunne (oksendamine)
- lihasvalu (müalgia)
- normist erinev maksatalitlusega seotud laboratoorne analüüs (üldbilirubiin)
- lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(*võib esineda kuni 1 inimesel 100-st*):

- lihasspasmid

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vosevi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida tihedalt suletud pudelis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vosevi sisaldab

- **Toimeained on** sofosbuviiir, velpatasviir ja voksilapreviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg sofosbuviiiri, 100 mg velpatasviiri ja 100 mg voksilapreviiri või 200 mg sofosbuviiiri, 50 mg velpatasviiri ja 50 mg voksilapreviiri.

- **Teised koostisosad**

Tableti tuum:

kolloidne veevaba ränidioksiid, kopovidoon, naatriumkroskarmelloos (E468), laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos (E460)

Õhuke polümeerikate:

must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), makrogool (E1521), polüvinüülalkohol (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171)

Kuidas Vosevi välja näeb ja pakendi sisu

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on beežid kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „GSI” ja teisel „3”. Tablett on 20 mm pikk ja 10 mm lai.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on beežid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „GSI” ja teisel „SVV”. Tableti pikkus on 15 mm ja laius 8 mm.

Tabletid on pakitud lastekindlate korkidega plastpudelitesse. Iga pudel sisaldab desikanti silikageel (kuivatusaine), mis tuleb jätta tablettide kaitsmiseks pudelisse. Silikageel-desikant sisaldub eraldi kotikeses või mahutis ja seda ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmine pakendi suurus nii Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kui ka 200 mg/50 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tablettidele:

- väliskarbid, mis sisaldavad 1 pudelit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet eespool mainitud ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) müügiloa saamise järgse kohustusliku mittesekkuva ohutusuuringu lõpliku uuringuaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Vaatlusuuring ja süstemaatiline ülevaade / metaanalüüs ei näidanud hepatotsellulaarse kartsinoomi taastekkimise riski suurenemist otsese toimega viirusvastaseid ravimeid kasutanud patsientidel. Müügiloa saamise järgse otsese toimega viirusvastaste ravimite ohutusuuringu läbiviimise kohustus loetakse täidetuks ning kõnealused ravimid tuleb täiendavale jälgimisele kuuluvate ravimite loetelust eemaldada.

Seega, võttes arvesse müügiloa saamise järgse ohutusuuringu lõplikust uuringuaruandest saadud andmeid, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks teha ravimiteabes muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Eespool mainitud ravimpreparaati (ravimpreparaate) käsitletud uuringu tulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et selle ravimpreparaadi (nende ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.