

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro, 100 mg velpatasviro ir 100 mg voksilapreviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 111 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg sofosbuviro, 50 mg velpatasviro ir 50 mg voksilapreviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 55 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsva, kapsulės formos, 10 mm x 20 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „3“.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsva, ovalo formos, 8 mm x 15 mm dydžio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „SVV“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vosevi skirtas 12 metų ir vyresniems bei ne mažiau nei 30 kg sveriantiems pacientams lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vosevi pradėti ir pacientą stebėti turi gydytojas, turintis HCV infekcija sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Vosevi dozė 12 metų ir vyresniems bei ne mažiau nei 30 kg sveriantiems pacientams yra viena 400 mg/100 mg/100 mg tabletė arba dvi 200 mg/50 mg/50 mg tabletės. Ji vartojama per burną, kartą per parą su maistu (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama gydymo trukmė, taikoma visiems HCV genotipams, nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė: Rekomenduojama gydymo Vosevi trukmė visiems 12 metų ir vyresnių bei sveriančių ne mažiau nei 30 kg pacientų HCV genotipams

Pacientų populiacija	Gydymo trukmė
TVAVP nevartoję pacientai, kurie neserga kepenų ciroze	8 savaitės
TVAVP nevartoję pacientai, kurie serga kompensuota kepenų ciroze	12 savaitių 3 genotipo virusu infekuotiems pacientams gali būti svarstoma 8 savaitių trukmė (žr. 5.1 skyrių)
TVAVP vartoję pacientai*, kurie neserga kepenų ciroze arba kurie serga kompensuota kepenų ciroze	12 savaitių

TVAVP: tiesiogiai veikiantis antivirusinis vaistinis preparatas

* Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems TVAVP vartojusiems pacientams buvo taikyti derinių režimai, skiriant bet kuriuos iš šių vaistinių preparatų: daklatasvirą, dasabuvirą, elbasvirą, grazoprevirą, ledipasvirą, ombitasvirą, paritaprevirą, sofosbuvirą, velpatasvirą, voksilaprevirą (vartojant su sofosbuviru ir velpatasviru iki 12 savaitių).

Praleista dozė

Jeigu pacientas praleido Vosevi dozę ir praėjo ne daugiau kaip 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, tabletę (-es) reikia išgerti kiek galima greičiau, kitą dozę pacientas turi vartoti įprastu metu. Jeigu praėjo 18 valandų, pacientams reikia nurodyti palaukti ir vartoti kitą Vosevi dozę įprastu metu. Pacientams reikia nurodyti nevartoti dvigubos Vosevi dozės.

Pacientams reikia nurodyti, kad per 4 valandas po vartojimo pasireiškus vėmimui, reikia išgerti papildomą Vosevi dozę. Jei pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 4 valandoms po vartojimo, papildomos Vosevi dozės vartoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, Vosevi dozės koreguoti nereikia.

Skiriant pacientams, kurių inkstų veiklos sutrikimas yra sunkus (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (angl. *estimated glomerular filtration rate*) [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²), ir pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ir kuriems reikalinga hemodializė, saugumo duomenų nepakanka. Vosevi nebuvo tirtas su pacientais, kurie serga PSIL ir kuriems reikalinga dializė. Vosevi galima skirti tokiems pacientams nekoreguojant dozės, jeigu nėra kitų tinkamo gydymo variantų (žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh-Turcotte* [CPT] skalę), Vosevi dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (B arba C klasė pagal CPT skalę), Vosevi vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vosevi saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų ir sveriantiems mažiau nei 30 kg dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Pacientams reikia pasakyti, kad visą tabletę (-es) nurytų kartu su maistu (žr. 5.2 skyrių). Dėl kartaus skonio plėvele dengtos tabletės nerekomenduojama kramtyti ar trinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs P-glikoproteino (P-gp) ir (arba) stiprūs citochromo P450 (CYP) induktoriai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas, rifabutinas ir jonažolės) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su rozuvastatinu arba dabigatranu eteksilatu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su etinilestradiolio turinčiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais arba kontraceptiniais makšties žiedais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunki bradikardija ir širdies blokada

Gyvybei pavojingų sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta, kai gydoma sofosbuviru tuo pat metu vartojant amjodarono. Bradikardija paprastai pasireiškėdavo po kelių valandų arba parų, tačiau būta ir atvejų, kai simptomai ėmė reikštis po ilgesnio laiko, dažniausiai praėjus iki 2 savaičių nuo HCV gydymo pradžios.

Amjodaroną galima skirti tik tiems Vosevi vartojantiems pacientams, kurie netoleruoja arba kuriems negalima taikyti kito galimo antiaritminio gydymo.

Jeigu laikomasi nuomonės, kad tuo pat metu vartoti amjodaroną būtina, pirmąsias 48 valandas nuo skyrimo kartu pradžios rekomenduojama stebėti paciento širdies veiklą ligoninėje, o paskui mažiausiai pirmąsias 2 gydymo savaites paciento širdies ritmą reikia kasdien stebėti ambulatoriškai arba pacientas turi jį stebėti pats.

Dėl ilgo amjodarono pusinės eliminacijos laiko reikia stebėti širdies veiklą, kaip nurodyta pirmiau, ir tiems pacientams, kurie amjodaroną nustojo vartoti per pastaruosius kelis mėnesius ir pradeda vartoti Vosevi.

Visus pacientus, kurie kartu vartoja arba neseniai vartojo amjodarono, reikia įspėti dėl bradikardijos ir širdies blokados simptomų ir informuoti, kad, pasireiškus šiems simptomams, jie turi nedelsdami kreiptis į gydytoją.

HCV / HBV koinfekcija

Duomenų apie Vosevi vartojimą pacientams, koinfekuotiems HCV ir HBV (hepatito B virusu), nėra. Gydant TVAVP arba po gydymo pranešta apie HBV infekcijos atsinaujinimo atvejus, kai kurie iš jų buvo mirtini. Prieš pradėdant gydymą visus pacientus reikia patikrinti dėl HBV. HCV / HBV koinfekuotiems pacientams yra HBV infekcijos atsinaujinimo rizika, todėl jie turi būti stebimi ir gydomi pagal esamas kliniškes rekomendacijas.

Inkstų veiklos sutrikimas

Saugumo duomenų skiriant pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ir kurie serga PSIL, kai reikia hemodializės, nepakanka. Vosevi galima skirti tokiems pacientams nekoreguojant dozės, jeigu nėra kitų tinkamo gydymo variantų (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas (A klasės pagal CPT skalę), Vosevi dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas (B arba C klasės pagal CPT skalę) Vosevi nerekomenduojamas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kuriems atlikta kepenų transplantacija

Pacientams po kepenų transplantacijos Vosevi saugumas ir veiksmingumas gydant HCV infekciją neištirti. Gydymas Vosevi, remiantis rekomenduojamu dozavimu (žr. 4.2 skyrių), turi būti paremtas galimos naudos ir rizikos konkrečiam pacientui įvertinimu.

Vartojimas su vidutinio stiprumo P-gp induktoriais arba vidutinio stiprumo CYP induktoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp arba vidutinio stiprumo CYP induktoriai (pvz., efavirenzas, modafinilis, okskarbazepinas arba rifapentinas), gali sumažinti sofosbuviro, velpatasviro ir (arba) voksilapreviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Vosevi terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Vosevi (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas su stipriais OATP1B inhibitoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs OATP1B inhibitoriai (pvz., ciklosporinas), gali reikšmingai padidinti voksilapreviro koncentraciją plazmoje, o šio reiškinio saugumas neištirtas. Stiprių OATP1B inhibitorių nerekomenduojama vartoti kartu su Vosevi (žr. 4.5 skyrius).

Vartojimas su tam tikrais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais nuo ŽIV

Nustatyta, kad, Vosevi, vartojamas kartu su vaistinėmis preparatais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, ir su farmakokinetiką stiprinančiu vaistiniu preparatu (ritonaviru arba kobicistatu), didina tenofoviro ekspoziciją. Tenofoviro dizoproksilio fumarato saugumas vartojant Vosevi ir farmakokinetiką stiprinantį vaistinį preparatą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su Vosevi vartojimu kartu su fiksuotos dozės derinio tablete, kurios sudėtyje yra elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio fumarato, arba su tenofoviro dizoproksilio fumaratu, kartu skiriant sustiprintą ŽIV proteazės inhibitorių (pvz., darunavirą), ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems Vosevi kartu su elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato deriniu arba tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia su tenofoviro susijusios nepageidaujamos reakcijos. Žr. tenofoviro dizoproksilio fumarato, emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio fumarato arba elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio fumarato derinio preparato charakteristikų santraukose pateikiamas inkstų veiklos stebėjimo rekomendacijas.

Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP), diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP) pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistinėmis preparatais. Pradėjus gydymą

HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP), apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kadangi Vosevi sudėtyje yra sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro, bet kokia sąveika, nustatyta vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai, gali pasireikšti vartojant Vosevi.

Farmakokinetinė sąveika

Galimas Vosevi poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Velpatasviras ir voksilapreviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinius anijonus transportuojančio polipeptido (angl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 ir OATP1B3 inhibitoriai. Vosevi vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių transporterių substratai, gali didinti tokių vaistinių preparatų ekspoziciją. Vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs šių transporterių substratai ir kurių padidėjęs kiekis plazmoje siejamas su sunkiais reiškiniais, vartoti negalima (žr. 2 lentelę). Dabigatrano eteksilato (P-gp substrato) ir rozuvastatino (OATP1B ir BCRP substrato) vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis Vosevi

Sofosbuviras, velpatasviras ir voksilapreviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp ir BCRP substratai. Velpatasviras ir voksilapreviras taip pat yra vaistinių preparatų transporterių OATP1B1 ir OATP1B3 substratai. *In vitro* nustatytas lėtas velpatasviro metabolizmas, daugiausia dalyvaujant CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4, ir lėtas voksilapreviro metabolizmas, daugiausia dalyvaujant CYP3A4.

Vaistiniai preparatai, kurie gali sumažinti Vosevi ekspoziciją plazmoje

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs P-gp induktoriai ir (arba) stiprūs CYP2B6, CYP2C8 ar CYP3A4 induktoriai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas, rifabutinas ir jonažolės), gali sumažinti sofosbuviro, velpatasviro ir (arba) voksilapreviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Vosevi terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu su Vosevi (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurie yra vidutinio stiprumo P-gp induktoriai ir (arba) vidutinio stiprumo CYP induktoriai (pvz., efavirenzas, modafinilis, okskarbazepinas arba rifapentinas), gali sumažinti sofosbuviro, velpatasviro ir (arba) voksilapreviro koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu susilpninti Vosevi terapinį poveikį. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su Vosevi (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurie gali padidinti Vosevi ekspoziciją plazmoje

Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp arba BCRP, gali padidėti sofosbuviro, velpatasviro arba voksilapreviro koncentracija plazmoje. Vaistiniai preparatai, slopinantys OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 arba CYP3A4, gali padidinti velpatasviro ar voksilapreviro koncentraciją plazmoje. Stiprių OATP1B inhibitorių (pvz., ciklosporino) su Vosevi vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę). Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika su Vosevi, sąlygojama P-gp, BCRP ir CYP inhibitorių, nėra tikėtina. Vosevi galima vartoti kartu su P-gp, BCRP ir CYP inhibitoriais.

Farmakodinaminė sąveika

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, gydant Vosevi, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

TVAVP gydymo poveikis kepenų metabolizuojamiems vaistiniams preparatams

Taikant gydymą tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistiniais preparatais (TVAVP), vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja kepenys (pvz., imunitetą slopinančių medžiagų, kaip antai kalcineurino inhibitorių), farmakokinetines savybes gali paveikti kepenų funkcijos pokyčiai, susiję su HCV viruso klirensu.

Pacientai, gydomi etinilestradiolio turinčiais vaistiniais preparatais

Vartojant kartu su etinilestradiolio turinčiais vaistiniais preparatais, gali padidėti alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimo rizika, todėl šių vaistinių preparatų kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Vosevi ir kitų vaistinių preparatų sąveika

2 lentelėje pateikiamas nustatytos ar galimos kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos sąrašas (kai mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio (angl. *geometric least squares mean*, GLSM) 90 % pasikliautinis intervalas (PI) buvo be pokyčių „↔“, padidėjęs „↑“, arba sumažėjęs „↓“ pagal iš anksto nustatytas sąveikos ribas). Aprašyta vaistinių preparatų sąveika yra paremta tyrimais, atliktais su sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru, atskirais šio derinio komponentais (sofosbuviru, velpatasviru ir (arba) voksilapreviru), arba tai yra numatoma vaistinių preparatų sąveika, kuri gali pasireikšti vartojant Vosevi. Į lentelę įtraukti ne visi duomenys.

2 lentelė. Vosevi ir kitų vaistinių preparatų sąveika

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
SKRANDŽIO SULČIŲ RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI					
<i>Antacidai</i>					
pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas (padidėjęs skrandžio pH sumažina velpatasviro tirpumą)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↓ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras				Rekomenduojama tarp antacidų ir Vosevi vartojimo daryti 4 valandų pertrauką.

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂ receptorių antagonistai</i>					
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė) + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg vienkartinė dozė) ^c Famotidinas, vartojamas vienu metu su Vosevi Cimetidinas ^d Nizatidinas ^d Ranitidinas ^d (padidėjęs skrandžio pH sumažina velpatasviro tirpumą)	<i>Stebėta:</i>				H ₂ receptorių antagonistus galima vartoti vienu metu su Vosevi arba atskirai dozėmis, kurios neviršija panašių į famotidino 40 mg du kartus per parą dozių.
	Sofosbuviras	↔	↔		
	Velpatasviras	↔	↔		
	Voksilapreviras	↔	↔		
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė) + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg vienkartinė dozė) ^c Famotidinas, vartojamas likus 12 valandų iki Vosevi vartojimo (padidėjęs skrandžio pH sumažina velpatasviro tirpumą)	<i>Stebėta:</i>				
	Sofosbuviras	↔	↔		
	Velpatasviras	↔	↔		
	Voksilapreviras	↔	↔		
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>					
Omeprazolas (20 mg kartą per parą) + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg vienkartinė dozė) ^c Omeprazolas, vartojamas 2 valandas prieš Vosevi Lansoprazolas ^d Rabeprazolas ^d Pantoprazolas ^d Ezomeprazolas ^d (padidėjęs skrandžio pH sumažina velpatasviro tirpumą)	<i>Stebėta:</i>				Protonų siurblio inhibitoriai gali būti vartojami su Vosevi tokiomis dozėmis, kurios neviršija panašių į 20 mg omeprazolo dozių.
	Sofosbuviras	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		
	Velpatasviras	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voksilapreviras	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veikloji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
Omeprazolas (20 mg kartą per parą) + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg vienkartinė dozė) ^c Omeprazolas, vartojamas praėjus 4 valandoms po Vosevi vartojimo (padidėjęs skrandžio pH sumažina velpatasviro tirpumą)	<i>Stebėta:</i> Sofosbuviras	↔	↔		
	Velpatasviras	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voksilapreviras	↔	↔		
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Amjodaronas	Poveikis amjodarono, velpatasviro, voksilapreviro ir sofosbuviro koncentracijai nežinomas.				Vartojant amjodarono, kai kartu taikomas režimas, į kurį įeina sofosbuviras, gali prasidėti pavojinga simptominė bradikardija. Galima vartoti, tik jei nėra kitų alternatyvų. Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su Vosevi, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
Digoksinas	Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru. <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↔ Voksilapreviras				Vartojant Vosevi kartu su digoksinu, gali padidėti digoksino koncentracija. Reikia būti atsargiems ir rekomenduojama stebėti terapinę digoksino koncentraciją.
Digoksinas (0,25 mg vienkartinė dozė) ^e + velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė) (P-gp slopinimas)	Poveikis velpatasviro ekspozicijai-neiširtas <i>Numatoma:</i> ↔ Velpatasviras <i>Stebėta:</i> Digoksinas				
	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)			
ANTIKOAGULIANTAI					
Dabigatrano eteksilatas (vienkartinė 75 mg dozė) + sofosbuviras / velpatasviras/ voksilapreviras (vienkartinė 400/100/100 mg dozė) + voksilapreviras (vienkartinė 100 mg dozė) ^f (P-gp slopinimas)	Poveikis sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracijoms netirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↔ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras <i>Stebėta:</i> Dabigatranas				Vosevi negalima vartoti kartu su dabigatrano eteksilatu (žr. 4.3 skyrių).
	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)			

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
Edoksabanas (OATP1B1 slopinimas)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↑ Edoksabanas (aktyvus metabolitas) ↔ Sofosbuviras ↔ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras				Vosevi kartu su edoksabanu vartoti nerekomenduojama. Jei būtina vartoti tiesioginį Xa inhibitorių, galima apsvarstyti apiksabano ar rivaroksabano skyrimą.
Vitamino K antagonistai (Kepenų veiklos rodiklių pakitimai gydant Vosevi).	Sąveika netirta.				Vosevi skiriant kartu su visais vitamino K antagonistais, rekomenduojama atidžiai stebėti TNS.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ					
Fenitoinas Fenobarbitalis (P-gp ir CYP indukcija)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Velpatasviras ↓ Voksilapreviras				Vosevi negalima vartoti su fenobarbitaliu ir fenitoinu (žr. 4.3 skyrių).
Karbamazepinas (P-gp ir CYP indukcija)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↓ Velpatasviras ↓ Voksilapreviras				Vosevi negalima vartoti kartu su karbamazepinu (žr. 4.3 skyrių).
	<i>Stebėta:</i> Sofosbuviras	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Ketokonazolas (P-gp ir CYP3A slopinimas)	Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↑ Voksilapreviras				Vosevi ar ketokonazolo dozės koreguoti nereikia.
Ketokonazolas (200 mg du kartus per parą + velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė) ^f	Poveikis ketokonazolo ekspozicijai neištirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Ketokonazolas				
Itrakonazolas ^d Pozakonazolas ^d Izavukonazolas ^d (P-gp ir CYP3A slopinimas)	<i>Stebėta:</i> Velpatasviras	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonazolas (CYP3A slopinimas)	Sąveikos tyrimai atlikti tik su voksilapreviru. <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↑ Velpatasviras				Vosevi ar vorikonazolo dozės koreguoti nereikia.
Vorikonazolas (200 mg du kartus per parą) + voksilapreviras (viena 100 mg dozė) ^f	<i>Stebėta:</i> Voksilapreviras	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI					
Rifampicinas (vienkartinė dozė) (OATP1B slopinimas)	Sąveikos tyrimai atlikti tik su velpatasviru ir voksilapreviru. <i>Numatoma:</i> ↔ Rifampicinas ↔ Sofosbuviras				Vosevi negalima vartoti su rifampicinu (žr. 4.3 skyrių).
Rifampicinas (vienkartinė 600 mg dozė) + velpatasviras (vienkartinė 100 mg dozė) ^f	<i>Stebėta:</i> Velpatasviras	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicinas (vienkartinė 600 mg dozė) + voksilapreviras (vienkartinė 100 mg dozė) ^f	Voksilapreviras	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicinas (kartotinė dozė) (P-gp ir CYP indukcija)	Poveikis rifampicino ekspozicijai neištirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Rifampicinas				
Rifampicinas (600 mg kartą per parą) + sofosbuviras (vienkartinė 400 mg dozė) ^f	<i>Stebėta:</i> Sofosbuviras	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicinas (600 mg kartą per parą) + velpatasviras (vienkartinė 100 mg dozė) ^f	Velpatasviras	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicinas (600 mg kartą per parą) + voksilapreviras (vienkartinė 100 mg dozė) ^f	Voksilapreviras	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutinas (P-gp ir CYP indukcija)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Velpatasviras ↓ Voksilapreviras <i>Stebėta:</i> Sofosbuviras				Vosevi negalima vartoti su rifabutinu (žr. 4.3 skyrių).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentinas (P-gp ir CYP indukcija)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↓ Velpatasviras ↓ Voksilapreviras				Vosevi vartoti kartu su rifapentinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
ŽIV ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI					
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (P-gp slopinimas)	Nustatyta, kad Vosevi didina tenofoviro ekspoziciją (P-gp slopinimas). Kartu skiriant Vosevi ir darunavirą + ritonavirą + tenofoviro dizoproksilio fumaratą / emtricitabiną, tenofoviro ekspozicija (AUC ir C _{max}) padidėjo maždaug 40 %. Reikia stebėti, ar pacientams, vienu metu gydomiems tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir Vosevi, nepasireiškia su tenofoviro dizoproksilio fumaratu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Žr. vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio fumarato, charakteristikų santraukoje pateikiamas inkstų veiklos stebėjimo rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).				

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veikloji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas (600/200/300 mg kartą per parą) ^g + sofosbuviras / velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) ^{f, h} (CYP indukcija)	Sąveikos tyrimai atlikti tik su sofosbuviru / velpatasviru <i>Numatoma:</i> ↓ Voksilapreviras				Vosevi kartu su efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksilio fumaratu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
	<i>Stebėta:</i> Efavirenzas	↔	↔	↔	
	Sofosbuviras	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Velpatasviras	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviro alafenamidas (200/25/25 mg kartą per parą) ⁱ + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg kartą per parą) + voksilapreviras (100 mg kartą per parą) ^f	<i>Stebėta:</i> Rilpivirinas	↔	↔	↔	Vosevi ar emtricitabino / rilpivirino / tenofoviro alafemido dozės koreguoti nereikia.
	Sofosbuviras	↔	↔		
	Velpatasviras	↔	↔	↔	
	Voksilapreviras	↔	↔	↔	
ŽIV ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: ŽIV PROTEAZĖS INHIBITORIAI					
Atazanaviras, sustiprintas ritonaviru (vienkartinė 300 + 100 mg dozė) + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (vienkartinė 400/100/100 mg dozė) ^f (OATP1B, P-gp ir CYP3A slopinimas)	Poveikis atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijai netirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Atazanaviras ↔ Ritonaviras	↔	↔		Vosevi vartojant kartu atazanaviru, tikėtinas voksilapreviro koncentracijos padidėjimas. Kai taikomas gydymo režimas skiriant atazanaviro, Vosevi vartoti nerekomenduojama.
	<i>Stebėta:</i> Sofosbuviras	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasviras	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voksilapreviras	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunaviras , sustiprintas ritonaviru (800 + 100 mg kartą per parą) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200/300 mg kartą per parą) ^j + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg kartą per parą) + voksilapreviras (100 mg kartą per parą) ^f (OATP1B, P-gp ir CYP3A slopinimas)	<i>Stebėta:</i> Darunaviras	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Vosevi, darunaviro (sustiprinto ritonaviru) arba emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
	Ritonaviras	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuviras	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↓ ↔		
	Velpatasviras	↔	↔	↔	
	Voksilapreviras	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinaviras (OATP1B slopinimas)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Lopinaviras ↔ Sofosbuviras ↔ Velpatasviras ↑ Voksilapreviras				Kai taikomas gydymo režimas skiriant lopinaviro, Vosevi vartoti nerekomenduojama.
ŽIV ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI: INTEGRAZĖS INHIBITORIAI					
Raltegraviras (400 mg du kartus per parą) ^k + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas (200/300 mg kartą per parą) ^j + sofosbuviras / velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) ^{f, h}	Sąveikos tyrimai atlikti tik su sofosbuviru / velpatasviru <i>Numatoma:</i> ↔ Voksilapreviras				Vosevi, raltegraviro arba emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio fumarato dozės koreguoti nereikia.
	<i>Stebėta:</i> Raltegraviras	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuviras	↔	↔		
	Velpatasviras	↔	↔	↔	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegraviras / kobicistatas / emtricitabinas / tenofoviro alafenamido fumaratas (150/150/200/10 mg kartą per parą) ^l + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg kartą per parą) + voksilapreviras (100 mg kartą per parą) ^f (OATP1B, P-gp / BCRP ir CYP3A slopinimas)	<i>Stebėta:</i> Elvitegraviras	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Vosevi ar elvitegraviro / kobicistato / emtricitabino / tenofoviro alafenamido fumarato dozės koreguoti nereikia.
	Kobicistatas	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofoviras	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sofosbuviras	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasviras	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voksilapreviras	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegraviras (50 mg kartą per parą) + sofosbuviras / velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) ^h	Sąveikos tyrimai atlikti tik su sofosbuviru / velpatasviru. <i>Numatoma:</i> ↔ Voksilapreviras				Vosevi ar dolutegraviro dozės koreguoti nereikia.
	<i>Stebėta:</i> Dolutegraviras	↔	↔	↔	
	Sofosbuviras	↔	↔		
	Velpatasviras	↔	↔	↔	
AUGALINIAI PAPILDAI					
Jonažolės (P-gp ir CYP indukcija)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↓ Sofosbuviras ↓ Velpatasviras ↓ Voksilapreviras				Vosevi negalima vartoti su jonažolėmis (žr. 4.3 skyrių).
HMG CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI					
Atorvastatinas	Ištirta sąveika tik su sofosbuviru / velpatasviru. <i>Numatoma:</i> ↔ Voksilapreviras				Atorvastatiną galima skirti kartu su Vosevi, jei atorvastatino dozė neviršija 20 mg.
Atorvastatinas (40 mg vienkartinė dozė) + sofosbuviras / velpatasviras (400/100 mg kartą per parą) ^f	<i>Stebėta:</i> atorvastatinas	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veikloji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rozuvastatinas	Poveikis sofobusvirui, velpatasvirui ir voksilaprevirui netirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↔ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras				Vosevi negalima vartoti kartu su rozuvastatinu (žr. 4.3 skyrių).
Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė) + sofobusviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg kartą per parą) + voksilapreviras (100 mg kartą per parą) ^f (OATP1B ir BCRP slopinimas)	<i>Stebėta:</i> Rozuvastatinas	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatinas	Poveikis sofobusvirui, velpatasvirui ir voksilaprevirui netirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Sofosbuviras ↔ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras				Kartu su Vosevi galima vartoti ne didesnes kaip 40 mg pravastatino dozes.
Pravastatinas (40 mg vienkartinė dozė) + sofobusviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg kartą per parą) + voksilapreviras (100 mg kartą per parą) ^f (OATP1B slopinimas)	<i>Stebėta:</i> Pravastatinas	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Kiti statinai (OATP1B slopinimas)	Poveikis fluvastatinui, lovastatinui, pitavastatinui ir simvastatinui netirtas.				Sąveikos su kitais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais atmesti negalima. Kartu su Vosevi vartoti nerekomenduojama.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI					
Metadonas	Sąveikos tyrimai atlikti tik su sofosbuviru <i>Numatoma:</i> ↔ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras				Vosevi ar metadono dozės koreguoti nereikia.
Metadonas (palaikomoji metadono terapija [nuo 30 iki 130 mg per parą]) / sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ^f	<i>Stebėta:</i> R-metadonas	↔	↔	↔	
	S-metadonas	↔	↔	↔	
	Sofosbuviras	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veiklioji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMUNOSUPPRESANTAI					
Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė) ^f + sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^e (OATP1B arba P-gp arba BCRP slopinimas)	<i>Stebėta:</i> Ciklosporinas	↔	↔		Vosevi kartu su ciklosporinu vartoti nerekomenduojam (žr. 4.4 skyrių).
	Sofosbuviras	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciklosporinas (600 mg vienkartinė dozė) ^e / velpatasviras (100 mg vienkartinė dozė) ^f	Ciklosporinas	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasviras	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciklosporinas (vienkartinė 600 mg dozė) ^e + voksilapreviras (vienkartinė 100 mg dozė) ^f	Ciklosporinas	↔	↔		
	Voksilapreviras	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takrolimuzas	Poveikis velpatasvirui ar voksilapreviro ekspozicijai netirtas. <i>Numatoma:</i> ↔ Velpatasviras ↔ Voksilapreviras				Pradedant skirti kartu, Vosevi ar takrolimuzo dozės koreguoti nereikia. Vėliau gali prireikti atidžiai stebėti ir koreguoti takrolimuzo dozę.
Takrolimuzas (5 mg vienkartinė dozė) ^e + sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) ^f	<i>Stebėta:</i> Takrolimuzas	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuviras	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI					
Norgestimatas / etinilestradiolis (norgestimatas 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinilestradiolis 0,025 mg) + sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400/100/100 mg kartą per parą) + voksilapreviras (100 mg kartą per parą) ^f	<i>Stebėta:</i> Norelgestrominas	↔	↔	↔	Vosevi negalima vartoti kartu su etinilestradiolio turinčiais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 skyrių). Reikia apsvarstyti alternatyvius kontracepcijos metodus (pvz., vien progestino metodą arba nehormoninius metodus).
	Norgestrelis	↔	↔	↔	
	Etinilestradiolis	↔	↔	↔	

Vaistinis preparatas pagal terapinę paskirtį / galimas sąveikos mechanizmas	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas) ^{a,b}				Vartojimo kartu su Vosevi rekomendacija
	Veikloji medžiaga	C _{max}	AUC	C _{min}	
STIMULIATORIAI					
Modafinilis (P-gp ir CYP indukcija)	Sąveika netirta. <i>Numatoma:</i> ↔ Modafinilas ↓ Sofosbuviras ↓ Velpatasviras ↓ Voksilapreviras				Vosevi kartu su modafinilu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

- Tiriamąjį vaistinio preparato, vartojamo vieno ir derinamo su kitais vaistiniais preparatais, farmakokinetinių parametrų vidutinis santykis (90 % PI). Jokio poveikio = 1,00.
- Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.
- Farmakokinetinės sąveikos nėra žemiau 70 % ribos.
- Tai yra vienos klasės vaistiniai preparatai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.
- Bioekvivalentiškumo / ekvivalentiškumo riba yra 80-125 %.
- Farmakokinetinės sąveikos nėra 70-143 % ribose.
- Skiriamas kaip efavirenzo, emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotų dozių derinys.
- Skiriamas kaip sofosbuviro, velpatasviro fiksuotų dozių derinys.
- Skiriamas kaip emtricitabino, rilpivirino ir tenofoviro alafenamido fiksuotų dozių derinys.
- Skiriamas kaip emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotų dozių derinys.
- Farmakokinetinės sąveikos nėra 50-200 % ribose.
- Skiriamas kaip elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fiksuotų dozių derinys.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie sofosbuviro, velpatasviro, voksilapreviro arba Vosevi vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių).

Sofosbuviras

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Išsamiai įvertinti sofosbuviro ekspozicijos ribų žiurkėms, lyginant su ekspozicija žmogui skiriant rekomenduojamą klinikinę dozę, nepavyko (žr. 5.3 skyrių).

Velpatasviras

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė galimą ryšį su toksiniu poveikiu reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Voksilapreviras

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu rekomenduojama Vosevi geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar sofosbuviras, sofosbuviro metabolitai, velpatasviras arba voksilapreviras išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad velpatasviras ir sofosbuviro metabolitai išsiskiria į pieną. Žiurkėms žindymo laikotarpiu skiriant voksilapreviro, jo aptikta žindomų jauniklių kraujo plazmoje.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Todėl Vosevi negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Duomenų apie Vosevi poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo sofosbuviro, velpatasviro ar voksilapreviro poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vosevi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose 0,1 % pacientų, kuriems 8 savaites buvo skiriama sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro, visam laikui nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. 2 ir 3 fazės pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose tarp pacientų, kuriems 12 savaičių buvo skiriama sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro, nebuvo tokių, kurie visam laikui nutrauktų gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Vosevi nepageidaujamų reakcijų vertinimas pagrįstas saugumo duomenimis, surinktais klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu. Visos nepageidaujamos reakcijos pateiktos 3 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemos klasę ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Vosevi

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	
Labai dažnas	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>	
Labai dažnas	viduriavimas, pykinimas
Dažnas	pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, vėmimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	
Dažnas	išbėrimas
Nedažnas	angioneurozinė edema ^a
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>	
Dažnas	mialgija
Nedažnas	raumenų spazmas
<i>Laboratoriniai tyrimai:</i>	
Dažnas	bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas

a. Nepageidaujama reakcija, nustatyta atliekant vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sofosbuviro / velpatasviro, poregistracinį stebėjimą

Vaikų populiacija

Vosevi saugumo vertinimas 12 metų ir vyresniems vaikų populiacijos pacientams yra pagrįstas 21 TVAVP anksčiau neįvairavusio paciento, infekuoto 1, 2, 3 arba 4 genotipo HCV (nesergančių ciroze), kurie buvo gydyti Vosevi 8 savaites 2 fazės, atvirosios klinikinio tyrimo (tyrimas 1175) metu, duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į stebėtas suaugusiųjų Vosevi klinikinių tyrimų metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies aritmijos

Sunkios bradikardijos ir širdies blokados atvejų nustatyta, kai gydoma sofosbuviru tuo pat metu vartojant amjodarono ir (arba) kitų širdies ritmą lėtinančių vaistinių preparatų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Odos pažeidimai

Dažnis nežinomas: Stivenso–Džonsono sindromas

Laboratorinių rodiklių pokyčiai

Bendrojo bilirubino koncentracija

Atliekant 3 fazės tyrimus nustatyta, kad dėl voksilapreviro OATP1B1 ir OATP1B3 slopinimo 4 % kepenų ciroze nesergančių pacientų ir 10 % kompensuota kepenų ciroze sergančių pacientų bendrojo bilirubino koncentracija viršutinę normos ribą viršijo ne daugiau kaip 1,5 karto. Baigus gydymą Vosevi, bendrojo bilirubino koncentracija sumažėjo.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Sofosbuviro fiksuotų dozių derinio su ledipasviru arba velpatasviru saugumas buvo tiriamas dalyvaujant 154 pacientams, sergantiems PSIL, kai reikia dializės (4062 tyrimas ir 4063 tyrimas). Jo metu sofosbuviro metabolito GS-331007 koncentracija buvo padidėjusi 20 kartų ir viršijo lygį, kuriam esant nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos ikiklinikinių tyrimų metu. Pagal šį nedidelį klinikinių saugumo duomenų rinkinį nepageidaujamų reiškinių ir mirties atvejų dažnis nebuvo akivaizdžiai padidėjęs, palyginti su PSIL sergančių pacientų tikėtinais rodikliais.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausios dokumentuotos sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro dozės buvo atitinkamai vienkartinės 1 200 mg, 500 mg ir 900 mg dozės. Sofosbuviro ir velpatasviro tyrimų su sveikais suaugusiais savanoriais metu, vartojant tokias dozes, nepageidaujamas poveikis nenustatytas, o nepageidaujami reiškiniai pagal dažnį ir sunkumą buvo panašūs į tuos, kurie buvo stebimi placebo grupėse. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios 900 mg voksilapreviro vartojusiems pacientams, buvo viduriavimas (34 %), pykinimas (17 %) ir galvos skausmas (9 %).

Specifinio priešnuodžio perdozavus Vosevi nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio požymių. Vosevi perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomosios priemonės, įskaitant gyvybinių požymių ir paciento klinikinės būklės stebėseną. Hemodializės būdu galima veiksmingai pašalinti vyraujančią cirkuliuojančią sofosbuviro metabolitą GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas – 53 %. Taikant hemodializę, reikšmingo velpatasviro kiekio pašalinimo nesitikima, nes velpatasviras gerai jungiasi su plazmos baltymais.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai; tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AP56

Veikimo mechanizmas

Sofosbuviras yra visų genotipų HCV NS5B nuo RNR priklausomos RNR polimerazės, reikalingos viruso replikacijai, inhibitorius. Sofosbuviras yra nukleotidų provaistas, ląstelės viduje metabolizuojamas į farmakologiškai aktyvų uridino analogą trifosfatą (GS-461203), kuris NS5B polimerazės gali būti įtraukiamas į HCV RNR ir veikia kaip grandinės terminatorius. Atliekant biocheminius tyrimus, GS-461203 slopino HCV 1b, 2a, 3a ir 4a genotipų rekombinantinės NS5B polimerazės aktyvumą. GS-461203 nėra nei žmogaus DNR ar RNR polimerazių inhibitorius, nei mitochondrijų RNR polimerazės inhibitorius.

Velpatasviras yra pan-genotipinis HCV inhibitorius, veikiantis HCV NS5A baltymą, būtiną virusų replikacijai.

Voksilapreviras yra pan-genotipinis HCV NS3/4A proteazės inhibitorius. Voksilapreviras veikia kaip nekovalentinis, atvirkštinis NS3/4A proteazės inhibitorius.

Antivirusinis aktyvumas

Sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro 50 % veiksmingos koncentracijos (EC_{50}) vertės, veikiančios viso ilgio arba chimerinius replikonus, koduojančius NS5B, NS5A ir NS3 proteazės sekas iš laboratorinių padermių, pateikiamos 4 lentelėje. Sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro EC_{50} vertės, veikiančios klinikinius izoliatus, pateikiamos 5 lentelėje.

4 lentelė. Sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro aktyvumas prieš viso ilgio arba chimerinius laboratorinius replikonus

Replikono genotipas	Sofosbuviro EC_{50} , nM ^a	Velpatasviro EC_{50} , nM ^a	Voksilapreviro EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005-0,016 ^c	3,7-4,5 ^e
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c	1,8-6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^e
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14–25 ^b	0,006-0,009	3,0-4,0 ^e
6e	ND	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	ND	ND	2,9 ^f

ND – nėra duomenų

- Vidutinė vertė, gauta kelių tos pačios laboratorijos replikono eksperimentų metu.
- Tyrimams buvo naudojami stabilūs chimeriniai 1b replikonai, nešančys 2b, 5a ar 6a genotipo NS5B genus.
- Viso ilgio NS5A replikonų arba chimerinių NS5A replikonų, nešančių viso ilgio NS5A genus, kuriuose yra L31 ar M31 polimorfizmą, įvairių padermių duomenys.
- Chimerinio NS5A replikono, nešančio NS5A aminorūgštis 9-184, duomenys.
- Stabilios ląstelių linijos, ekspresuojančios *Renilla luciferase* koduojančius replikonus.
- Laikiniai transfekuotų replikonų duomenys.

5 lentelė. Sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro aktyvumas prieš laikinus replikonus, kuriuose yra NS5A, NS5B ar NS3 proteazės iš klinikinių izoliatų

Replikono genotipas	Replikonai, kuriuose yra NS5B iš klinikinių izoliatų		Replikonai, kuriuose yra NS5A iš klinikinių izoliatų		Replikonai, kuriuose yra NS3 proteazės iš klinikinių izoliatų	
	Klinikinių izoliatų skaičius	Sofosbuviro EC_{50} , nM mediana (ribos)	Klinikinių izoliatų skaičius	Velpatasviro EC_{50} , nM mediana (ribos)	Klinikinių izoliatų skaičius	Voksilapreviro EC_{50} , nM mediana (ribos)
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)

Replikono genotipas	Replikonai, kuriuose yra NS5B iš klinikinių izoliatų		Replikonai, kuriuose yra NS5A iš klinikinių izoliatų		Replikonai, kuriuose yra NS3 proteazės iš klinikinių izoliatų	
	Klinikinių izoliatų skaičius	Sofosbuviro EC ₅₀ , nM mediana (ribos)	Klinikinių izoliatų skaičius	Velpatasviro EC ₅₀ , nM mediana (ribos)	Klinikinių izoliatų skaičius	Voksilapreviro EC ₅₀ , nM mediana (ribos)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78–6,72)
2b	14	30 (14–81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92–8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3–21,48)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12–1,7)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41–1,1)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 ND
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87–5,63)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23–7,35)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12–0,43)

ND – nėra duomenų

40 % žmogaus serumo buvimas neturėjo įtakos sofosbuviro aktyvumui prieš HCV, tačiau sumažino velpatasviro ir voksilapreviro aktyvumą prieš 1a genotipo HCV replikonus atitinkamai 13 ir 6,8 karto.

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Sofosbuviro atveju buvo pasirinktas NS5B pakeitimas S282T 1–6 genotipų replikonuose, ir tai buvo susiję su 2-18 kartų sumažėjusiu jautrumu sofosbuvirui.

Velpatasviro atveju 1–6 genotipų replikonuose su atsparumu susiję pakeitimai, pasirinkti 2 ar daugiau genotipų, buvo L31I/V ir Y93H. Su atsparumu siejamų NS5A variantų (angl. *resistance associated variants*, RAV) įterpimo mutagenezė parodė, kad pakeitimai, lėmę > 100 kartų sumažėjusį jautrumą velpatasvirui, yra M28G, A92K ir Y93H/N/R/W 1a genotipe, A92K 1b genotipe, C92T ir Y93H/N 2b genotipe, Y93H 3 genotipe bei L31V ir P32A/L/Q/R 6 genotipe. Nė vienas individualus RAV, nustatytas 2a, 4a ar 5a genotipuose, nenulėmė > 100 kartų sumažėjusio jautrumo velpatasvirui.

Voksilapreviro atveju 1–6 genotipų replikonuose su atsparumu susiję pakeitimai, pasirinkti 2 ar daugiau genotipų, buvo Q41H, A156V/T/L ir D168E/H/Y. Žinomų N3 RAV įterpimo mutagenezė parodė, kad pakeitimai, lėmę > 100 kartų sumažėjusį jautrumą voksilaprevirui 1a, 1b, 2a, 3a ir 4 genotipuose yra A156V, A156T arba A156L. Nė vienas individualus RAV, nustatytas 2b, 5a ar 6a genotipuose, nenulėmė > 100 kartų sumažėjusio jautrumo voksilaprevirui.

Ir velpatasviro, ir voksilapreviro atveju RAV deriniai dažnai labiau sumažindavo jautrumą nei atskiri RAV pavieniai.

Kryžminis atsparumas ląstelių kultūroje

Voksilapreviras *in vitro* yra veiklus prieš daugumą NS3 RAV, lemiančių atsparumą pirmosios kartos NS3/4A proteazės inhibitoriams. Be to, velpatasviras *in vitro* yra veiklus prieš daugumą NS5A RAV, lemiančių atsparumą ledipasvirui ir daklatasvirui. Sofosbuviras, velpatasviras ir voksilapreviras buvo visiškai veiklūs prieš pakitusius variantus, siejamus su atsparumu kitų klasių TVAVP, kurių veikimo mechanizmas yra skirtingas, pvz., voksilapreviras buvo visiškai veiklus prieš NS5A ir NS5B NI RAV.

Klinikiniuose tyimuose

TVAVP anksčiau vartojusių suaugusių pacientų tyrimai

Iš 263 anksčiau NS5A inhibitorių vartojusių pacientų, kuriems tyrimo POLARIS-1 metu 12 savaičių buvo skiriama sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro (žr. 10 lentelę), 7 pacientams (3 %) iš 263 (2 infekuoti 1 genotipo, 4 infekuoti 3 genotipo ir 1 infekuotas 4 genotipo virusu), nebuvo pasiektas stabilus virusologinis atsakas (SVA12) ir jie buvo tinkami atsparumo analizei; 6 pacientai atkrito, o 1 pacientui pasireiškė virusologinis „rikošetas“ (tuo atveju farmakokinetiniai duomenys parodė, kad nebuvo laikomasi gydymo reikalavimų). 1a genotipo virusu infekuotam pacientui, kuriam pasireiškė virusologinis „rikošetas“, nustatyta NS5A RAV L31M ir Y93H. Vienam atkritusiam 4d genotipo virusu infekuotam pacientui atsirado NS5A RAV Y93H. Kitiems 5 atkritusiems pacientams NS3, NS5A ar NS5B nukleozido inhibitoriaus (NI) RAV nenustatyta.

Iš 182 anksčiau TVAVP vartojusių pacientų, kuriems tyrimo POLARIS-4 metu 12 savaičių buvo skiriama sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro (žr. 11 lentelę), 1 pacientas (1 %) iš 182 atkrito ir buvo tinkamas atsparumo analizei. Šiam 1a genotipo HCV infekuotam pacientui NS3, NS5A ar NS5B NI RAV nenustatyta.

TVAVP anksčiau neįvartojusių suaugusių pacientų tyrimai

Pacientų grupėje, kuri tyrimo POLARIS-2 metu 8 savaites vartojo sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro (žr. 12 lentelę), iš viso 21 iš 501 (4 %) pacientas (16 infekuoti 1 genotipo virusu, 2 infekuoti 2 genotipo virusu, 2 infekuoti 4 genotipo virusu ir 1 infekuotas 5 genotipo virusu) dėl atkryčio buvo tinkami atsparumo analizei. Virusologinio neveiksmingumo metu 1 iš 21 paciento nustatyti atsirandantys NS5A RAV Q30R ir L31M. Nė vienam iš šių 21 paciento neveiksmingumo metu nenustatyta NS3 ir NS5B NI RAV. 12 savaičių trukusio gydymo sofosbuviro / velpatasviro grupėje iš viso 3 pacientai (1 %) iš 440 (2 infekuoti 1 genotipo virusu ir 1 infekuotas 4 genotipo virusu) dėl atkryčio buvo tinkami atsparumo analizei. Neveiksmingumo metu 1 iš šių 3 pacientų (33 %) nustatytas atsirandantis NS5A RAV Y93N viruso variantas. Nė vienam iš šių 3 pacientų nebuvo nustatyta NS3 ir NS5B NI RAV.

Pacientų grupėje, kuri tyrimo POLARIS-3 metu 8 savaites vartojo sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro (žr. 14 lentelę), 2 iš 110 pacientų (2%) (infekuoti 3 genotipo virusu) dėl atkryčio buvo tinkami atsparumo analizei. Nė vienam iš šių pacientų neatsirado NS3, NS5A arba NS5B NI RAV. 12 savaičių trukusio gydymo sofosbuviro / velpatasviro grupėje 2 pacientai iš 109 (2%) dėl virusologinio neveiksmingumo buvo tinkami atsparumo analizei. Neveiksmingumo metu abiem šiem pacientams nustatytas atsirandantis NS5A RAV Y93H viruso variantas. Nė vienam iš šių pacientų nenustatyta NS3 ar NS5B NI RAV.

Pradinių su atsparumu susijusių HCV variantų poveikis gydymo rezultatams

TVAVP anksčiau vartojusių suaugusių pacientų tyrimai

TVAVP anksčiau jau gydytiems pacientams, kurie tyrimų POLARIS-1 ir POLARIS-4 metu 12 savaičių vartojo sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro, buvo atlikta analizė, siekiant iširti ryšį tarp tyrimo pradžioje jau buvusių NS3 ir NS5A RAV ir gydymo rezultato. Rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. SVA12, pasiektas anksčiau TVAVP vartojusiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatyti arba nenustatyti NS3 ir NS5A RAV (pagal tyrimą)

	Sofosbuviras / velpatasviro / voksilapreviras, 12 savaičių	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
NS3 ar NS5A RAV nenustatyta	98 % (42/43)	99 % (85/86)
NS3 arba NS5A RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Tik NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Tik NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 ir NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
Nei NS3, nei NS5A RAV neištirti ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Pacientai, kuriems nepavyko atlikti NS3 ir (arba) NS5A genų sekoskaitos.

SVA12 pasiektas 18 iš 19 (95 %) pacientų, kuriems tyrimo POLARIS-1 pradžioje buvo nustatyti NS5B NI RAV, įskaitant 2 pacientus, infekuotus ir S282T NS5B NI RAV, ir NS5A RAV virusais. Tyrimo POLARIS-4 pradžioje iš viso 14 pacientų buvo infekuoti NS5B NI RAV virusu, ir visiems pasiektas SVA12.

TVAVP anksčiau nevartojusią suaugusių pacientų tyrimai

TVAVP anksčiau negydytiems pacientams, kurie ir tyrimų POLARIS-2 ir POLARIS-3 metu 8 savaites vartojo sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro, buvo atlikta analizė, siekiant iširti ryšį tarp tyrimo pradžioje jau buvusių NS3 ir NS5A RAV ir gydymo rezultato. Rezultatai pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. SVA12, pasiektas anksčiau TVAVP nevartojuosiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatyti arba nenustatyti NS3 ir NS5A RAV (pagal tyrimą)

	Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras, 8 savaitės	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
NS3 ar NS5A RAV nenustatyta	98 % (224/229)	98 % (80/82)
NS3 arba NS5A RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Tik NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Tik NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 ir NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
Nei NS3, nei NS5A RAV neištirti ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Pacientai, kuriems nepavyko atlikti NS3 ir (arba) NS5A genų sekoskaitos.

SVA12 pasiektas visiems 39 pacientams, kuriems tyrimo POLARIS-2 pradžioje buvo nustatyti NS5B NI RAV, ir 2 iš 3 pacientų (67 %), kuriems šie RAV nustatyti tyrimo POLARIS-3 pradžioje. NS5B NI RAV S282T nenustatytas nė vienam tyrimuose POLARIS-2 ir POLARIS-3 dalyvavusiam pacientui. Tyrimo POLARIS-2 metu vertinant 1a genotipo virusu infekuotus pacientus, SVA12 pasiektas 87 % (53/61) tiriamųjų, kuriems buvo nustatyti Q80K/L/R RAV, ir 94 % (99/105) tiriamųjų, kuriems nenustatyti Q80K/L/R RAV.

Vaikų populiacijos pacientų tyrimas

2 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo 21 vaikų populiacijos pacientas nuo 12 iki mažiau nei 18 metų, anksčiau negydytas TVAVP, pradžioje buvo nustatytos NS3, NS5A ir NS5B sekos. Iš 21 paciento tyrimo pradžioje NS3, NS5A ir (arba) NS5B NI RAV buvo aptikti atitinkamai 1, 10 ir 3 pacientams. Po 8 savaičių gydymo Vosevi SVA12 pasiekė visi pacientai (21), įskaitant visus pacientus, kuriems gydymo pradžioje buvo NS3, NS5A ir (arba) NS5B NI RAV.

Klinikinis veiksmingumas

Vosevi (sofosbuviras [SOF] / velpatasviras[VEL] / voksilapreviras [VOX]) veiksmingumas buvo vertinamas atliekant keturis 3 fazės suaugusiųjų tyrimus (du anksčiau TVAVP vartojusių pacientų tyrimus ir du anksčiau TVAVP nevartojusią pacientų tyrimus), kuriuose dalyvavo 1-6 genotipo HCV infekuoti pacientai, nesergantys kepenų ciroze arba sergantys kompensuota kepenų ciroze, kaip apibendrinta 8 lentelėje. Visų tyrimų demografinės ir pradinės charakteristikos pateiktos 9 lentelėje.

8 lentelė. Vosevi tyrimai

Tyrimas	Populiacija	Tyrimo grupės ir trukmė (gydytų pacientų skaičius)	Papildomi duomenys apie tyrimą
POLARIS-1 (atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas)	NS5A inhibitorių anksčiau vartoję pacientai, GT1-6, sergantys arba nesergantys kepenų ciroze	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 savaitių (N = 263) • Placebas 12 savaitių (N = 152) 	Placebu kontroliuojamas tyrimas, kuriame GT1 infekuotiems pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta 12 savaitių vartoti SOF/VEL/VOX arba placebą. GT2-6 infekuoti pacientai buvo įtraukti tik į SOF/VEL/VOX 12 savaitių grupę.
POLARIS-4 (atviras)	TVAVP anksčiau vartoję pacientai (kurie nėra vartoję NS5A inhibitoriaus), GT1-6, sergantys arba nesergantys kepenų ciroze	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 savaitių (N = 182) • SOF/VEL 12 savaitių (N = 151) 	GT1-3 infekuotiems pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta 12 savaitių vartoti SOF/VEL/VOX arba SOF/VEL. GT4-6 infekuoti pacientai buvo įtraukti tik į SOF/VEL/VOX 12 savaitių grupę.
POLARIS-2 (atviras)	TVAVP anksčiau nevartoję pacientai, GT 1, 2, 4, 5 arba 6, sergantys arba nesergantys kepenų ciroze, GT 3, nesergantys kepenų ciroze	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 savaitės (N = 501) • SOF/VEL 12 savaitių (N = 440) 	GT1-4 infekuotiems pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta 8 savaites vartoti SOF/VEL/VOX arba 12 savaitių vartoti SOF/VEL. GT5-6 infekuoti pacientai buvo įtraukti tik į SOF/VEL/VOX 8 savaitių grupę.
POLARIS-3 (atviras)	TVAVP anksčiau nevartoję pacientai, kuriems nustatytas GT 3 ir kurie serga kepenų ciroze	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 savaitės (N = 110) • SOF/VEL 12 savaitių (N = 109) 	Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta 8 savaites vartoti SOF/VEL/VOX arba 12 savaitių vartoti SOF/VEL.

TVAVP – tiesioginio veikimo antivirusinis vaistinis preparatas; GT – genotipas; SOF – sofosbuviras; VEL – velpatasviras; VOX – voksilapreviras

9 lentelė. Į tyrimus POLARIS-1, -2, -3 ir -4 įtrauktų pacientų demografinės ir pradinės charakteristikos

Pacientų pasiskirstymas	TVAVP anksčiau vartojusių pacientų tyrimai		TVAVP anksčiau nevartojusių pacientų tyrimai	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Amžiaus (metais) mediana (ribos)	59 (27–84)	58 (24–85)	55 (18–82)	56 (25–75)
Vyriškos lyties	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Rasė</i>				
Juodaodžiai / Afroamerikiečiai	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Baltaodžiai	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Ispanai / Lotynų amerikiečių kilmės	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotipas</i>				
1a genotipas	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
1b genotipas	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
2 genotipas	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
3 genotipas	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
4 genotipas	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
5 genotipas	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
6 genotipas	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNR ≥ 800 000 TV/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompensuota kepenų cirozė	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Tyrimo centras</i>				
JAV	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Ne JAV	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Klinikinių tyrimų metu HCV RNR vertės serume buvo matuojamos naudojant COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testą (2.0 versiją), mažiausia kiekybinio nustatymo riba (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ) buvo 15 TV/ml. Pagrindinė vertinamoji baigtis, nustatanti HCV gydymo veiksmingumą, buvo stabilus virusinis atsakas (SVA12), kuris buvo apibrėžiamas taip: HCV RNR vertė yra mažesnė už LLOQ praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos.

TVAVP anksčiau vartojusių pacientų klinikiniai tyrimai
NS5A inhibitorių vartoję suaugusieji (POLARIS-1)

10 lentelėje pateikiamas POLARIS-1 tyrimo metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipus. Laiko nuo ankstesnio TVAVP neveiksmingumo iki pirmos Vosevi dozės mediana, apskaičiuota į tyrimą POLARIS-1 įtrauktiems pacientams, buvo 39 savaitės (ribos: nuo 11 iki 299 savaičių). Nė vienas placebo grupės pacientas nepasiekė SVA4.

10 lentelė. NS5A inhibitorių anksčiau vartojusiems pacientams tyrimo POLARIS-1 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą*

	SOF/VEL/VOX 12 savaičių (n = 263)								
	Iš viso (visi) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Iš viso ^b (n = 150)					
SVA12	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>Pacientų, kuriems nepasiektas SVA, rezultatai</i>									
Viruso- loginis neveiksmin- gumas gydymo metu ^c	<1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Atkrytis ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Kiti ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotipas

* Dažniausi anksčiau vartoti NS5A inhibitoriai buvo ledipasviras (LDV) (51 %), daklatasviras (27 %) ir ombitasviras (11 %).

- SVA12 pasiektas vienam nenustatyto genotipo virusu infekuotam pacientui.
- Keturiems 1 genotipo virusu infekuotiems pacientams nustatyti kitokie potipiai nei 1a ar 1b; visiems 4 pacientams pasiektas SVA12.
- 1 paciento, kuriam pasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu, farmakokinetiniai duomenys parodė, kad nebuvo laikomasi gydymo reikalavimų.
- Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriuos paskutinį kartą vertinant gydymo metu nustatyta HCV RNR < LLOQ.
- Kitiems priklauso pacientai, kurių duomenų trūksta arba kurie nutraukė gydymą prieš pasireiškiant virusologiniam slopinimui.

TVAVP anksčiau vartoję suaugusieji, kuriems nebuvo skiriama NS5A inhibitoriaus (POLARIS-4)

11 lentelėje pateikiamas tyrimo POLARIS-4 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą ir virusologines baigtis. Laiko nuo ankstesnio TVAVP neveiksmingumo iki pirmos Vosevi arba sofosbuviro/velpatasviro dozės mediana, apskaičiuota į tyrimą POLARIS-4 įtrauktiems pacientams, buvo 76 savaitės (ribos: nuo 10 iki 549 savaičių).

11 lentelė. Tyrimo POLARIS-4 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą ir virusologines baigtis

	SOF/VEL/VOX 12 savaitių (n = 182)	SOF/VEL 12 savaitių (n = 151)
Bendras SVA12	98 % (178/182)	90 % (136/151)
1 genotipas	97 % (76/78)	91 % (60/66)
1a genotipas	98 % (53/54)	89 % (39/44)
1b genotipas	96 % (23/24)	95 % (21/22)
2 genotipas	100 % (31/31)	97 % (32/33)
3 genotipas	96 % (52/54)	85 % (44/52)
4 genotipas	100 % (19/19)	0/0
<i>Pacientų, kuriems nepasiektas SVA, rezultatai</i>		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ^a	0/182	1 % (1/151)
Atkrytis ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Kiti ^c	2 % (3/182)	0/151

a. Daugumai (85 %) pacientų anksčiau buvo nesėkmingai taikytas gydymo režimas skiriant sofosbuviro.

b. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriuos paskutinį kartą vertinant gydymo metu nustatyta HCV RNR < LLOQ.

c. Kitiems priklauso pacientai, kurių duomenų trūksta arba kurie nutraukė gydymą prieš pasireiškiant virusologiniam slopinimui.

TVAVP anksčiau neįvairavusių pacientų klinikiniai tyrimai

1, 2, 3, 4, 5 ar 6 genotipo HCV infekuoti, TVAVP anksčiau neįvairavę suaugusieji (POLARIS-2)

12 lentelėje pateikiamas tyrimo POLARIS-2 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą ir virusologines baigtis.

12 lentelė. Tyrimo POLARIS-2 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą ir virusologines baigtis*

	SOF/VEL/VOX 8 savaitės (n = 501)	SOF/VEL 12 savaitių (n = 440)
Bendras SVA12^a	95 % (477/501)	98 % (432/440)
1 ^b genotipas	93 % (217/233)	98 % (228/232)
1a genotipas	92 % (155/169)	99 % (170/172)
1b genotipas	97 % (61/63)	97 % (57/59)
2 genotipas	97 % (61/63)	100 % (53/53)
3 genotipas	99 % (91/92)	97 % (86/89)
4 genotipas	94 % (59/63)	98 % (56/57)
5 genotipas	94 % (17/18)	0/0
6 genotipas	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Pacientų, kuriems nepasiektas SVA, rezultatai</i>		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0/501	0/440
Atkrytis ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Kiti ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % pacientų, įtrauktų į tyrimą POLARIS-2, pirmiau buvo taikytas gydymo režimas daugiausia skiriant interferono.

a. SVA12 pasiektas dviem SOF/VEL/VOX grupės pacientams, infekuotiems nenustatyto genotipo virusu.

b. Dviem 1 genotipo virusu infekuotiems pacientams nustatyti kitokie potipiai nei 1a ar 1b; abiem pacientams pasiektas SVA12.

c. Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriuos paskutinį kartą vertinant gydymo metu nustatyta HCV RNR < LLOQ.

d. Kitiems priklauso pacientai, kurių duomenų trūksta arba kurie nutraukė gydymą prieš pasireiškiant virusologiniam slopinimui.

Tyrimo POLARIS-2 metu, skiriant 8 savaitių trukmės gydymą Vosevi, ne prastesnis veiksmingumas už 12 savaitių trukmės gydymą sofosbuviro/velpatasviru, iš anksto numatytą -5 % skirtumą, neįrodytas. SVA12 skirtumą lėmė mažesnis atsako dažnis, esant 1a genotipo infekcijai ir (arba) kepenų cirozei. Pacientų, infekuotų 1a genotipo virusu, bet nesergančių kepenų ciroze, 8 savaites gydytų Vosevi, rezultatams įtakos turėjo šie pradiniai veiksniai: KMI ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B ne CC, HCV RNR $\geq 800\,000$ TV/ml. Pacientų, turėjusių du ar mažiau veiksnių, SVA12 buvo

98 %, o turėjusių tris ar keturis veiksnius – 81 %. 13 lentelėje pateiktas tyrimo POLARIS-2 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą ir cirozės būklę.

13 lentelė. Vosevi 8 savaites vartojusiems pacientams, kurie serga arba neserga kepenų ciroze, tyrimo POLARIS-2 metu pasiektas SVA12 pagal HCV genotipą ir virusologines baigtis

	SOF/VEL/VOX 8 savaitės	
	Neserga kepenų ciroze (411/501)	Seraga kepenų ciroze (90/501)
Bendras SVA12^a	96 % (395/411)	91 % (82/90)
1 ^b genotipas	94 % (162/172)	90 % (55/61)
1a genotipas	92 % (109/118) ^c	90 % (46/51)
1b genotipas	98 % (52/53)	90 % (9/10)
2 genotipas	96 % (47/49)	100 % (14/14)
3 genotipas	99 % (90/91)	100 % (1/1)
4 genotipas	96 % (51/53)	80 % (8/10)
5 genotipas	94 % (16/17)	100 % (1/1)
6 genotipas	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Pacientų, kuriems nepasiektas SVA, rezultatai</i>		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0/411	0/90
Atkrytis ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Kiti ^e	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- SVA12 pasiektas dviem SOF/VEL/VOX grupės ciroze nesergantiems pacientams, infekuotiems nenustatyto genotipo virusu.
- Vienam 1 genotipo virusu infekuotam ciroze nesergančiam pacientui nustatytas kitoks potipis nei 1a ar 1b; pacientui pasiektas SVA12.
- SVA12 pasiektas 89 % į tyrimo centrus JAV įtrauktų pacientų, kuriems nustatytas 1a genotipas, ir 97 % į tyrimo centrus už JAV ribų įtrauktų pacientų, kuriems nustatytas 1 genotipas.
- Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriuos paskutinį kartą vertinant gydymo metu nustatyta HCV RNR < LLOQ.
- Kitiems priklauso pacientai, kurių duomenų trūksta arba kurie nutraukė gydymą prieš pasireiškiant virusologiniam slopinimui.

TVAVP anksčiau nevartoję suaugusieji, kuriems yra 3 genotipo HCV infekcija ir kompensuota kepenų cirozė (POLARIS-3)

14 lentelėje pateiktas tyrimo POLARIS-3 metu pasiektas SVA12 ir virusologinės baigtys.

14 lentelė. Tyrimo POLARIS-3 metu pasiektas SVA12 ir virusologinės baigtys (3 genotipo HCV esant kompensuotai kepenų cirozei)*

	SOF/VEL/VOX 8 savaitės (n = 110)	SOF/VEL 12 savaitė (n = 109)
SVA12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Pacientų, kuriems nepasiektas SVA, rezultatai</i>		
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	0/110	1 % (1/109)
Atkrytis ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Kiti ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* 29 % pacientų, įtrauktų į tyrimą POLARIS-3, pirmiau buvo taikytas gydymo režimas daugiausia skiriant interferono.

- Atkryčio vardiklis yra skaičius tiriamųjų, kuriuos paskutinį kartą vertinant gydymo metu nustatyta HCV RNR < LLOQ.
- Kitiems priklauso pacientai, kurių duomenų trūksta arba kurie nutraukė gydymą prieš pasireiškiant virusologiniam slopinimui.

Sofosbuviru / velpatasviru anksčiau gydyti suaugusieji

Vosevi poveikis per 12 savaitė buvo įvertintas pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti vaistinių preparatų deriniais su sofosbuviru / velpatasviru. Laikotarpio iki pakartotinio gydymo trukmės mediana buvo 414 parų (diapazonas nuo 198 iki 1 271). Iš į tyrimą įtraukto 31 paciento 74 % (23/31) buvo vyrai, 81 % (25/31) buvo baltaodžiai, 71 % (22/31) pradinis kūno masės indeksas buvo < 30 kg/m², 48 % (15/31) sirgo kompensuota ciroze, 58 % (18/31) anksčiau buvo vartoję sofosbuvirą, velpatasvirą ir voksilaprevirą, o 42 % (13/31) anksčiau vartojo sofosbuvirą ir velpatasvirą. Dauguma pacientų sirgo 1 genotipo (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) arba 3 genotipo (26 % (8/31)) HCV infekcija. Bendras SVA12 dažnis buvo 100 % (31/31).

Senyvi pacientai

Į Vosevi klinikinius tyrimus buvo įtraukti 189 pacientai (tai sudarė 17 % bendro 2 ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų skaičiaus), kurie buvo 65 metų arba vyresni. Visose gydymo grupėse ≥ 65 metų pacientų atsako dažnis buvo panašus kaip ir < 65 metų pacientų.

Vaikų populiacija

HCV infekuotų 12 metų ir vyresnių vaikų populiacijos pacientų 8 savaitių gydymo sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru veiksmingumas buvo įvertintas 21 TVAVP anksčiau nevartojusio paciento 2 fazės atvirojo klinikinio tyrimo metu (tyrimas 1175).

21 gydyto paciento amžiaus mediana buvo 14 metų (intervalas: 12–16); 62 % pacientų buvo moteriškosios lyties; 76 % – baltieji, 5 % – juodieji, 10 % – azijiečiai; 10 % – ispanų / Lotynų amerikiečių kilmės. Svorio vidurkis buvo 54 kg (intervalas: 38–86 kg); kūno masės indekso vidurkis – 20,5 kg/m² (intervalas: 17–32 kg/m²); 52 % pardinis HCV RNR lygis buvo $\geq 800\,000$ TV/ml. Pagal 1, 2, 3 ir 4 genotipo HCV pacientų proporcijos buvo 29 %, 19 %, 43 % ir 10%; nė vienas pacientas nesirgo ciroze. Didžioji dalis pacientų (76 %) buvo užsikrėtę vertikalaus perdavimo būdu. Bendras SVA12 dažnis buvo 100 %.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sofosbuviro, GS-331007, velpatasviro ir voksilapreviro farmakokinetinės savybės buvo vertinamos sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.

Sofosbuviras

Išgėrus Vosevi, sofosbuviras buvo greitai absorbuojamas ir jo didžiausios koncentracijos plazmoje mediana pasiekta praėjus 2 valandoms po vartojimo. Didžiausios GS-331007 koncentracijos plazmoje mediana buvo pasiekta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams sofosbuviro ($n = 1038$) AUC₀₋₂₄ ir C_{max}, nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai, buvo atitinkamai 1665 ng•h/ml ir 678 ng/ml; GS-331007 ($n = 1593$) AUC₀₋₂₄ ir C_{max}, nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai, buvo atitinkamai 12834 ng•h/ml ir 744 ng/ml. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir HCV infekuotiems pacientams nustatytos panašios sofosbuviro ir GS-331007 AUC₀₋₂₄ bei C_{max}.

Velpatasviras

Didžiausios velpatasviro koncentracijos plazmoje mediana buvo pasiekta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams velpatasviro ($n = 1595$) AUC₀₋₂₄ ir C_{max}, nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai, buvo atitinkamai 4041 ng•h/ml ir 311 ng/ml. Velpatasviro AUC₀₋₂₄ ir C_{max} HCV infekuotiems pacientams buvo atitinkamai 41 % ir 39 % mažesnės, palyginti su sveikais tiriamaisiais ($n = 137$).

Voksilapreviras

Didžiausios voksilapreviro koncentracijos plazmoje mediana pasiekta praėjus 4 valandoms po dozės vartojimo. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, HCV infekuotiems pacientams voksilapreviro ($n = 1591$) AUC₀₋₂₄ ir C_{max}, nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai, buvo atitinkamai 2577 ng•h/ml ir 192 ng/ml. Voksilapreviro AUC₀₋₂₄ ir C_{max} HCV infekuotiems pacientams buvo 260 % didesnė, palyginti su sveikais tiriamaisiais ($n = 63$).

Maisto poveikis

Kai Vosevi ar atskiri jo komponentai buvo skiriami su maistu, sofosbuviro AUC_{0-inf} ir C_{max} buvo atitinkamai 64–144 % ir 9–76 % didesnės; velpatasviro AUC_{0-inf} ir C_{max} buvo atitinkamai 40–166 % ir 37–187 % didesnės; o voksilapreviro AUC_{0-inf} ir C_{max} buvo atitinkamai 112–435 % ir 147–680 % didesnės. Kai Vosevi ar atskiri jo komponentai buvo skiriami su maistu, GS-331007 AUC_{0-inf} nepakito, o C_{max} buvo 19–35 % mažesnė.

Pasiskirstymas

Maždaug 61-65 % sofosbuviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais, šis jungimasis nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos, vartojant nuo 1 µg/ml iki 20 µg/ml dozes. GS-331007 prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų buvo labai nedidelis. Sveikiems žmonėms pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro [¹⁴C] dozę, ¹⁴C radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo maždaug 0,7.

> 99 % velpatasviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais, šis jungimasis nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos, vartojant nuo 0,09 µg/ml iki 1,8 µg/ml dozes. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 100 mg velpatasviro [¹⁴C] dozę, [¹⁴C] radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo nuo 0,5 iki 0,7.

> 99 % voksilapreviro jungiasi su žmogaus kraujo plazmos baltymais. Sveikiems pacientams pavartojus vienkartinę 100 mg voksilapreviro [¹⁴C] dozę, [¹⁴C] radioaktyvumo santykis kraujyje ir plazmoje buvo nuo 0,5 iki 0,8.

Biotransformacija

Sofosbuviras intensyviai metabolizuojamas kepenyse į farmakologiškai aktyvų nukleozidų analogą trifosfatą GS-461203. Metabolinės aktyvacijos kelias apima paeiliui vykstančią karboksilo esterio hidrolizę, dalinai veikiant žmogaus katepsinui A (CatA) arba karboksilesterazei 1 (CES1), ir fosforamidato skilimą, dalyvaujant histidino triados nukleotidus jungiančiam baltymui 1 (HINT1), po kurio vyksta fosforilinimas pirimidino nukleotidų biosintezės grandinėje. Defosforilinimo metu susidaro nukleozidų metabolitas GS-331007, kuris negali būti vėl efektyviai fosforilinamas ir nepasižymi aktyvumu prieš HCV *in vitro*. Išgėrus vienkartinę 400 mg [¹⁴C] sofosbuviro dozę, GS-331007 sudarė maždaug > 90 % visos sisteminės ekspozicijos.

Velpatasviras yra daugiausia CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4 substratas, kuriam būdinga lėta apykaita. Išgėrus vienkartinę 100 mg [¹⁴C] velpatasviro dozę, didžiąją dalį (> 98 %) radioaktyvumo plazmoje sudarė pirminis vaistinis preparatas. Žmogaus plazmoje aptikti metabolitai monohidroksilintas ir desmetilintas velpatasviras. Išmatose daugiausiai aptinkamas nepakitęs velpatasviras.

Voksilapreviras yra daugiausia CYP3A4 substratas, kuriam būdinga lėta apykaita. Išgėrus vienkartinę 100 mg [¹⁴C] voksilapreviro dozę, didžiąją dalį (apytiksliai 91 %) radioaktyvumo plazmoje sudarė pirminis vaistinis preparatas. Žmogaus plazmoje aptikti pagrindiniai metabolitai buvo hidrolizuotas ir dehidrintas voksilapreviras. Išmatose daugiausiai aptinkamas nepakitęs voksilapreviras.

Eliminacija

Išgėrus vienkartinę 400 mg [¹⁴C] sofosbuviro dozę, iš viso buvo pašalinta vidutiniškai daugiau nei 92 % [¹⁴C] radioaktyvumo, iš šio kiekio maždaug 80 %, 14 % ir 2,5 % pasišalino atitinkamai su šlapimu, išmatomis ir iškvepiamu oru. Sofosbuviro dozės didžiąją dalį, kuri pasišalino su šlapimu, sudarė GS-331007 (78 %), tuo tarpu 3,5 % dozės pasišalino sofosbuviro pavidalu. Šie duomenys rodo, kad GS-331007 šalinimas per inkstus yra pagrindinis jo eliminacijos būdas. Pavartojus Vosevi, sofosbuviro ir GS-331007 vidutinis pusinės eliminacijos laikas atitinkamai buvo 0,5 ir 29 valandos.

Išgėrus vienkartinę 100 mg [¹⁴C] velpatasviro dozę, iš viso buvo pašalinta vidutiniškai 95 % [¹⁴C] radioaktyvumo, iš šio kiekio maždaug 94 % ir 0,4 % pasišalino atitinkamai su išmatomis ir šlapimu. Išmatose daugiausiai aptinkamas nepakitęs velpatasviras, jis sudaro vidutiniškai 77 % vartotos dozės, taip pat daug aptinkama monohidroksilinto velpatasviro (5,9 %) ir desmetilinto velpatasviro (3,0 %). Šie duomenys rodo, kad pagrindinis velpatasviro eliminacijos kelias buvo pirminio vaistinio preparato išsiskyrimas su tulžimi. Išgėrus Vosevi, velpatasviro vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 17 valandų.

Išgėrus vienkartinę 100 mg [¹⁴C] voksilapreviro dozę, iš viso buvo pašalinta vidutiniškai 94 % [¹⁴C] radioaktyvumo, visas šis kiekis pasišalino su išmatomis, o su šlapimu jo visai nepasišalino.

Išmatose daugiausiai aptinkamas nepakitęs voksilapreviras, jis sudaro vidutiniškai 40 % vartotos dozės. Išmatose nustatyti ir šie voksilapreviro metabolitai: dez-[metilciklopropilsulfonamid]-voksilapreviras (22,1 %), kuris susidaro žarnyne, dehidrovoksilapreviras (7,5 %) ir du dez-[metilciklopropilsulfonamid]-oksi-voksilapreviro metabolitai (5,4 % ir 3,9 %). Pagrindinis voksilapreviro eliminacijos būdas yra pirminio vaistinio preparato išsiskyrimas su tulžimi. Išgėrus Vosevi, voksilapreviro vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 33 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sofosbuviro ir GS-331007 AUC yra beveik proporcingi dozei, vartojant nuo 200 mg iki 1200 mg dozės. Velpatasviro AUC didėja labiau nei proporcingai, vartojant dozės nuo 5 mg iki 50 mg, ir mažiau nei proporcingai, vartojant dozės nuo 50 mg iki 450 mg, o tai rodo, kad velpatasviro absorbciją riboja tirpumas. Voksilapreviro (tirta pavalgis) AUC didėja labiau nei proporcingai, vartojant dozės nuo 100 mg iki 900 mg.

In vitro galima sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveika

Sofosbuviras, velpatasviras ir voksilapreviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp ir BCRP substratai, o GS-331007 – nėra. Voksilapreviras ir, mažesniu mastu, velpatasviras yra ir OATP1B1 bei OATP1B3 substratai. *In vitro* nustatytas lėtas velpatasviro metabolizmas, dalyvaujant daugiausia CYP2B6, CYP2C8 ir CYP3A4, ir lėtas voksilapreviro metabolizmas, dalyvaujant daugiausia CYP3A4.

Sofosbuviras ir GS-331007 nėra vaistinių preparatų transporterių P-gp, BCRP, su dauginiu atsparumu vaistiniams preparatams susijusio baltymo 2 (angl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), tulžies druskų pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, organinių katijonų transporterio (OCT) 1 inhibitoriai, o GS-331007 nėra OAT1, OAT3, OCT2 ir dauginių vaistinių ir toksinių medžiagų išnešimo baltymo (angl. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1 inhibitorius. Sofosbuviras ir GS-331007 nėra CYP ar uridino gliukuronosiltransferazės (UGT) 1A1 fermentų inhibitoriai ar induktoriai.

Velpatasviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir OATP2B1 inhibitorius, jo dalyvavimą vaistinių preparatų sąveikoje su šiais transporteriais daugiausiai riboja absorbcijos procesas. Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, velpatasviras nėra kepenų transporterių BSEP, natrio taurocholato kotransporterių baltymo (NTCP), OATP1A2 ar OCT1, inkstų transporterių OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ar MATE1, arba CYP ar UGT1A1 fermentų inhibitorius.

Voksilapreviras yra vaistinių preparatų transporterių P-gp, BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 inhibitorius, ir jo dalyvavimą vaistinių preparatų sąveikoje su šiais transporteriais daugiausiai riboja absorbcijos procesas. Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, voksilapreviras nėra kepenų transporterių OCT1, inkstų transporterių OCT2, OAT1, OAT3 ar MATE1, arba CYP ar UGT1A1 fermentų inhibitorius.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijos grupėse

Rasė ir lytis

Kliniškai reikšmingų sofosbuviro, GS-331007, velpatasviro ar voksilapreviro farmakokinetikos skirtumų dėl rasės ar lyties nenustatyta.

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetikos HCV infekuotiems pacientams analizė parodė, kad tirtame amžiaus intervale (nuo 18 iki 85 metų) amžius kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro, GS-331007, velpatasviro ar voksilapreviro ekspozicijai neturi. Remiantis turimais 13-os 75–84 metų pacientų farmakokinetikos duomenimis, šioje amžiaus grupėje vidutinė voksilapreviro ekspozicija buvo 93 % didesnė negu vidutinė ekspozicija, nustatyta 18–64 metų pacientams.

Inkštų veiklos sutrikimas

15 lentelėje pateikiama įvairių laipsnių inkštų veiklos sutrikimo (IVS) poveikio Vosevi komponentų ekspozicijai, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkštų veikla normali, santrauka, aprašyta tekste toliau.

15 lentelė. Įvairių laipsnių inkštų veiklos sutrikimo poveikis SOF, GS-331007, velpatasviro ir voksilapreviro ekspozicijai (pagal AUC), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkštų veikla normali

	HCV atžvilgiu neigiami tiriamieji					HCV infekuoti tiriamieji	
	Lengvas IVS (eGFR ≥ 50, bet < 80 ml/ min/ 1,73m ²)	Vidutinis IVS (eGFR ≥ 30, bet < 50 ml/ min/ 1,73m ²)	Sunkus IVS (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73m ²)	PSIL, kai reikia dializės		Sunkus IVS (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73m ²)	PSIL, kai reikia dializės
				Vartojant 1 val. prieš dializę	Vartojant 1 val. po dializės		
Sofosbuviras	1,6 karto ↑	2,1 karto ↑	2,7 karto ↑	1,3 karto ↑	1,6 karto ↑	~2 kartus ↑	1,8 karto ↑
GS-331007	1,6 karto ↑	1,9 karto ↑	5,5 karto ↑	≥10 kartų ↑	≥20 kartų ↑	~7 kartus ↑	18 karto ↑
Velpatasviras	–	–	1,5 karto ↑	–	–	–	1,4 karto ↑
Voksilapre- viras	–	–	1,7 karto ↑	–	–	–	–

Pavartojus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas (eGFR ≥ 50 ir < 80 ml/min/1,73 m²), vidutinio sunkumo (eGFR ≥ 30 ir < 50 ml/min/1,73 m²) ar sunkus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) inkštų veiklos sutrikimas, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems reikalinga hemodializė, palyginti su pacientais, kurių inkštų veikla yra normali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Hemodializės būdu yra veiksmingai pašalinamas GS-331007, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 53 %. Išgėrus vienkartinę 400 mg sofosbuviro dozę, 4 valandų hemodializės seanso metu buvo pašalinta 18 % pavartotos sofosbuviro dozės.

Sofosbuviro ir GS-331007 farmakokinetika HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, kurių inkštų veikla sunkiai sutrikusi, 24 savaites gydytiems 200 mg sofosbuviro su ribavirinu (n = 10) arba 400 mg sofosbuviro su ribavirinu (n = 10), arba 12 savaičių gydytiems 90/400 mg ledipasviro / sofosbuviro (n = 18), atitiko rodmenis, stebėtus HCV atžvilgiu neigiamiems suaugusiems pacientams, kurių inkštų veikla sunkiai sutrikusi.

Pavartojus vienkartinę 100 mg velpatasviro dozę, velpatasviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (eGFR < 30 ml/min. pagal *Cockcroft-Gault*) inkštų veiklos sutrikimas. Voksilapreviras nešalinamas per inkstus.

Be to, pavartojus vienkartinę 100 mg voksilapreviro dozę, voksilapreviro farmakokinetika buvo tiriama HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas sunkus (eGFR < 30 ml/min. pagal *Cockcroft Gault*) inkštų veiklos sutrikimas. Voksilapreviro farmakokinetika pacientams, sergantiems PSIL, kai reikia hemodializės, netirta (žr. 4.2 skyrių).

Sofosbuviro, GS-331007 ir velpatasviro farmakokinetika buvo tiriama su HCV infekuotais pacientais, sergančiais PSIL, kai reikia dializės, ir gydytais 400/100 mg sofosbuviro / velpatasviro vieną kartą per parą 12 savaičių; jų duomenys palyginti su pacientais, kurių inkštų veikla nesutrikusi ir kurie dalyvavo sofosbuviro / velpatasviro 2/3 fazių tyrimuose.

Nors fiksuotų sofosbuviro, GS-331007, velpatasviro ir voksilapreviro dozių derinio ekspozicijos HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, sergantiems PSIL, kai reikia dializės, skyrus Vosevi tiesiogiai nevertintos, manoma, kad sofosbuviro, GS-331007 ir velpatasviro ekspozicijos bus panašios į stebėtas skiriant 400/100 mg sofosbuviro / velpatasviro HCV infekuotiems pacientams, sergantiems PSIL, kai reikia dializės.

Kepenų veiklos sutrikimas

Sofosbuviro farmakokinetika buvo tiriama 7 dienas vartojus 400 mg sofosbuviro HCV infekuotiems suaugusiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C

klasė pagal CPT skalę). Vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų veiklos sutrikimu sergantiems pacientams sofosbuviro AUC₀₋₂₄ buvo atitinkamai 126 % ir 143 % didesnė, o GS-331007 AUC₀₋₂₄ buvo atitinkamai 18 % ir 9 % didesnė, palyginti su pacientais, kurių kepenų veikla yra normali. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems suaugusiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė (A klasė pagal CPT skalę) kliniškai svarbaus poveikio sofosbuviro ir GS-331007 ekspozicijai neturi.

Velpatasviro farmakokinetika buvo tiriama vartojus vienkartinę 100 mg velpatasviro dozę HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo ir sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Velpatasviro ekspozicija plazmoje (AUC_{inf}) pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, sunkus kepenų veiklos sutrikimas, ir kontroliniams tiriamiesiems, kurių kepenų veikla normali, buvo panaši. Populiacijos farmakokinetikos analizė HCV infekuotiems suaugusiems pacientams parodė, kad kepenų cirozė (A klasė pagal CPT skalę) kliniškai svarbaus poveikio velpatasviro ekspozicijai neturi.

Voksilapreviro farmakokinetika buvo tiriama vartojus vienkartinę 100 mg voksilapreviro dozę HCV neigiamiems suaugusiems pacientams, kurių kepenų veiklos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo arba sunkus (B ir C klasė pagal CPT skalę). Voksilapreviro AUC_{inf} pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, buvo atitinkamai 299 % ir 500 % didesnė nei pacientų, kurių kepenų veikla normali. Pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas, nustatyta apytiksliai 2 kartus didesnė laisvo voksilapreviro frakcija negu pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas ar kurių kepenų veikla normali. HCV infekuotų suaugusių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad kepenų cirozė (A klasės pagal CPT skalę) sergančių pacientų voksilapreviro ekspozicija buvo 73 % didesnė nei nesergančių kepenų ciroze (žr. 4.2 skyrių).

Kūno svoris

Suaugusiųjų kūno svoris kliniškai reikšmingo poveikio sofosbuviro, velpatasviro ar voksilapreviro ekspozicijai pagal populiacijos farmakokinetikos analizę neturėjo.

Vaikų populiacija

Sofosbuviro, GS-331007, velpatasviro ir voksilapreviro ekspozicijos 12 metų ir vyresniems vaikų populiacijos pacientams, vartojantiems kartą per parą per burną 400 mg / 100 mg / 100 mg sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro dozė, buvo panašios į suaugusiųjų ekspozicijas.

Vosevi farmakokinetika jaunesniems nei 12 metų ir sveriantiems mažiau nei 30 kg vaikų populiacijos pacientams neištirta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sofosbuviras

Sofosbuviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su pelėmis. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai sofosbuviro teratogeninio poveikio neparodė. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu sofosbuviro nepageidaujamo poveikio žiurkių elgsenai, reprodukcijai ar palikuonių vystymuisi nenustatyta.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su pelėmis ir žiurkėmis metu, GS-331007 ekspozicijai atitinkamai iki 17 ir 10 kartų viršijant ekspoziciją žmogui, sofosbuviras nebuvo kancerogeniškas.

Velpatasviras

Velpatasviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su žiurkėmis.

26 savaičių trukmės transgeninių pelių tyrimo metu ir 2 metų kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu, ekspozicijai atitinkamai iki 67 kartų ir 5 kartų viršijant ekspoziciją žmogui, velpatasvirus nebuvo kancerogeniškas.

Velpatasvirus nepageidaujamo poveikio poravimuisi ir vaisingumui neturėjo. Su pelėmis ir žiurkėmis atliktų toksinio poveikio vystymuisi tyrimų metu, velpatasviro AUC ekspozicijai atitinkamai maždaug 23 ir 4 kartus viršijant ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę, teratogeninio poveikio nenustatyta. Tačiau nurodytas galimas teratogeninis poveikis triušiams, kuriems duodant šio vaistinio preparato padidėjo bendrų visceralinių išsigimimų skaičius, AUC ekspozicijai iki 0,5 karto viršijant ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu velpatasvirus neturėjo nepageidaujamo poveikio žiurkių jauniklių elgsenai, reprodukcijai ar vystymuisi, kai ekspozicija maždaug 3 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę.

Voksilapreviras

Voksilapreviras nebuvo genotoksiškas *in vitro* ar *in vivo* atliktų tyrimų metu, įskaitant bakterijų mutageniškumo, chromosomų aberacijų tyrimus, naudojant žmogaus periferinio kraujo limfocitus, ir *in vivo* mikrobranduolio tyrimus su žiurkėmis.

Voksilapreviro kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Voksilapreviras nepageidaujamo poveikio poravimuisi ir vaisingumui neturėjo. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų toksinio poveikio vystymuisi tyrimų metu, voksilapreviro AUC ekspozicijai atitinkamai maždaug 141 ir 4 kartus viršijant ekspoziciją žmogui, susidarančią vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę, teratogeninio poveikio nenustatyta. Žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu voksilapreviras neturėjo nepageidaujamo poveikio žiurkių jauniklių elgsenai, reprodukcijai ar vystymuisi, kai AUC ekspozicija maždaug 238 kartus viršijo ekspoziciją žmogui, susidarančią vartojant rekomenduojamą klinikinę dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kopovidonas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Plėvelė

Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis (E1521)
Polivinilo alkoholis (E1203)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu iš polipropileno, kuriame yra 28 plėvele dengtos tabletės su susukto poliesterio pluoštu ir silikagelio sausikliu.

Pakuotės dydis: išorinė dėžutė, kurioje yra 1 buteliukas su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
sofosbuviras, velpatasviras, voksilapreviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro, 100 mg velpatasviro ir 100 mg voksilapreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1223/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletės [tik išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
sofosbuviras, velpatasviras, voksilapreviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg sofosbuviro, 50 mg velpatasviro ir 50 mg voksilapreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1223/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletės [tik išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės
sofosbuviras, velpatasviras, voksilapreviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vosevi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vosevi
3. Kaip vartoti Vosevi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vosevi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jeigu Vosevi buvo skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa informacija šiame lapelyje taikoma Jūsų vaikui (tokiu atveju vietoje „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

1. Kas yra Vosevi ir kam jis vartojamas

Vosevi yra vaistas, kurio vienos tabletės sudėtyje yra veikliųjų medžiagų sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro. Jis yra skirtas 12 metų ir vyresniems bei sveriantiems ne mažiau nei 30 kg pacientams gydyti nuo lėtinės (ilgalaikės) virusinės kepenų infekcijos, vadinamos hepatitu C.

Šio vaisto sudėtyje esančios veikliosios medžiagos veikdamos kartu blokuoja tris skirtingus baltymus, kurie reikalingi, kad hepatito C virusas augtų ir atsikurtų, ir tai pašalina infekciją iš organizmo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vosevi

Vosevi vartoti negalima

Jeigu yra alergija sofosbuvirui, velpatasvirui, voksilaprevirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **Vosevi nevirtokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

- **Jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:**
 - **rifampiciną** ir **rifabutiną** (antibiotikus, vartojamus infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
 - **jonažolių** (augalinį vaistą, vartojamą depresijai gydyti);
 - **karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
 - **rozuvastatiną** (vaistą, vartojamą dideliu cholesterolio kiekiui kraujyje gydyti ar tam tikrų širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikai mažinti);

- **dabigatraną** (vaistą, vartojamą siekiant išvengti kraujo krešulių);
- **etinilestradiolio** turinčius vaistus, įskaitant daugelį kontraceptikų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- sergate kitomis **kepenų ligomis** nei hepatitas C, pvz.:
 - **jeigu** dabar esate arba anksčiau buvote užsikrėtę **hepatito B** virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
 - **jeigu Jums atlikta kepenų transplantacija;**
- Jums **taikomas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos gydymas**, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Vosevi, jeigu:

- šiuo metu vartojate arba pastaruosius kelis mėnesius vartojote vaisto amjodarono nuo širdies ritmo sutrikimo, nes tai gali sukelti gyvybei pavojingą širdies ritmo sulėtėjimą. Jeigu vartojate (vartojote) šio vaisto, gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti kitų vaistų. Jeigu gydymas Vosevi būtinas, gali prireikti papildomai stebėti Jūsų širdies veiklą;
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Vosevi, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip Vosevi, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu šiuo metu vartojate arba per pastaruosius mėnesius vartojote vaistų nuo širdies sutrikimų ir gydymo laikotarpiu Jums pasireikštų:

- lėtas arba nereguliarus širdies plakimas arba širdies ritmo sutrikimai;
- dusulys arba esamo dusulio pablogėjimas;
- krūtinės skausmas;
- galvos sukimasis;
- stiprus, juntamas širdies plakimas;
- į alpimą panaši būseną arba apalpinimas.

Kraujo tyrimai

Gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą Vosevi, gydymo metu ir po gydymo. Tai daroma, kad:

- gydytojas galėtų nuspręsti, ar Jums reikia vartoti Vosevi ir kiek laiko;
- gydytojas galėtų patvirtinti, kad Jūsų gydymas buvo veiksmingas ir nebesate užsikrėtęs hepatito C virusu.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems mažiau nei 30 kg vaikams šio vaisto duoti negalima. Vosevi vartojimas šiems pacientams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Vosevi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, **apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kai kurių vaistų negalima vartoti kartu su Vosevi. Vartojant Vosevi kartu su bet kuriuo iš jų, Jūsų vartojami vaistai gali tinkamai neveikti arba gali pasunkėti šalutinis poveikis:

- **rifampicinas** ir **rifabutinas** (antibiotikai, vartojami infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
- **jonazolės** (augalinis vaistas, vartojamas depresijai gydyti);
- **karbamazepinas**, **fenobarbitalis** ir **fenitoinas** (vaistai, vartojami epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);

- **rozuvastatinas** (vaistas, vartojamas dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje gydyti ar tam tikrą širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką mažinti);
- **dabigatranas** (vaistas, vartojamas siekiant išvengti kraujo krešulių);
- **etinilestradiolio** turintys vaistai, įskaitant daugelį kontraceptikų.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- **amjodaroną**, vartojamą nuo širdies ritmo sutrikimo;
- **rifapentiną** (antibiotiką, vartojamą infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti);
- **okskarbazepiną** (vaistą, vartojamą epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
- **tenofovirą dizoproksilio fumaratą** ar bet kurį kitą vaistą, kurio sudėtyje yra tenofovirą dizoproksilio fumarato, vartojamą ŽIV infekcijai gydyti;
- **atazanavirą, efavirenzą ar lopinavirą**, vartojamus ŽIV infekcijai gydyti;
- **digoksiną**, vartojamą širdies ligoms gydyti;
- **modafinilį**, vartojamą miego sutrikimams gydyti;
- **atorvastatiną, pravastatiną ar kitus statinus**, vartojamus dideliame cholesterolio kiekiui gydyti;
- **ciklosporiną**, vartojamą imuninei sistemai slopinti.

Vartojant Vosevi kartu su bet kuriuo iš šių vaistų, Jūsų vartojami vaistai gali neveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Gydytojui gali reikėti Jums skirti kitą vaistą arba pakoreguoti Jūsų vartojamą vaistų dozę.

- **Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku**, jeigu vartojate vaistus, **vartojamus skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluksui** gydyti, nes jie gali mažinti velpatasviro koncentraciją Jūsų kraujyje. Tarp šių vaistų yra:
 - antacidiniai vaistai (pvz., aliuminio ir magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas). Jums reikia vartoti likus mažiausiai 4 valandoms iki Vosevi vartojimo arba praėjus 4 valandoms po Vosevi vartojimo;
 - protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas ir ezomeprazolas). Jeigu Jums reikia vartoti dideles šių vaistų dozes, vietoj jų gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę;
 - H₂ receptorių antagonistai (pvz., famotidinas, cimetidinas, nizatidinas ar ranitidinas). Jeigu Jums reikia vartoti dideles šių vaistų dozes, vietoj jų gydytojas gali skirti Jums kitą vaistą arba koreguoti Jūsų vartojamo vaisto dozę.

Šie vaistai gali mažinti Vosevi kiekį kraujyje. Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, gydytojas Jums skirs kitą vaistą skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluksui gydyti arba rekomenduos, kaip ir kada vartoti tą vaistą.

- Jei vartojate **varfariną ar kitus panašius vaistus**, vadinamus vitamino K antagonistais, skirtus kraujui skystinti, **pasitarkite su gydytoju arba vaistininku**. Jūsų gydytojui gali reikėti dažniau tirti Jūsų kraują, kad patikrintų, kaip jis gali krešėti.
- Gydantis hepatitą C gali pakisti Jūsų kepenų funkcija ir tai gali turėti poveikį kitiems vaistams (pvz., vaistams, skirtiems imuninei sistemai slopinti, ir kitiems). Gali būti, kad pradėjus gydymą Vosevi gydytojui reikės atidžiai stebėti šių kitų vaistų vartojimą ir pakoreguoti dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, žindote kūdikį arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Vosevi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Vosevi poveikis nėštumo metu nežinomas.

Žindymas

Gydymo Vosevi metu žindyti negalima. Kai kurios Vosevi veikliosios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vosevi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus veikti neturėtų.

Vosevi sudėtyje yra laktozės

- **Pasakykite gydytojui, jei netoleruojate laktozės arba kitų angliavandenių.** Vosevi sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Vosevi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama Vosevi dozė yra **viena 400 mg/100 mg/100 mg tabletė arba dvi 200 mg/50 mg/50 mg tabletės, vartojamos kartą per parą 8 arba 12 savaičių.**

Vosevi vartokite, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Nurykite visą tabletę (-es) kartu su maistu. Nekramtykite, netrinkite ir nedalinkite tabletės, nes ji yra labai karti.

Inkstų sutrikimai

Jei sergate **inkstų liga** arba Jums atliekama **inkstų dializė**, pasakykite gydytojui, nes Vosevi poveikis pacientams, sergantiems sunkiomis inkstų ligomis, nėra išsamiai ištirtas.

Kepenų sutrikimai

Jei sergate vidutinio sunkumo ar sunkia kepenų liga, Vosevi vartoti negalima.

Jeigu vartojate antacidinį vaistą, vartokite jį likus mažiausiai 4 valandoms iki Vosevi vartojimo arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Vosevi vartojimo.

Jeigu vemiame po Vosevi vartojimo, tai gali turėti įtakos Vosevi kiekiui Jūsų kraujyje. Dėl to gali sumažėti Vosevi veiksmingumas.

- Jeigu vemiame **nepaėjus 4 valandoms po** Vosevi vartojimo, išgerkite dar vieną dozę.
- Jeigu vemiame **praėjus daugiau kaip 4 valandoms po** Vosevi vartojimo, Jums nereikia gerti dar vienos dozės, kol neateis įprastas laikas ją gerti.

Ką daryti pavartojus per didelę Vosevi dozę?

Jei netyčia išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Vosevi dozę, gali kilti didesnė šalutinio šio vaisto poveikio rizika (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba artimiausią skubios pagalbos skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

Pamiršus pavartoti Vosevi

Svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

Jeigu praleidote dozę, sužinokite, kiek laiko praėjo po paskutinio Vosevi vartojimo:

- **jeigu tai pastebėjote nepraėjus 18 valandų** nuo įprasto Vosevi vartojimo laiko, turite kuo greičiau išgerti praleistą dozę. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu;
- **jeigu praėjo 18 ar daugiau valandų** nuo įprasto Vosevi vartojimo laiko, palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių per trumpą laiko tarpą).

Negalima nustoti vartoti Vosevi

Negalima nustoti vartoti šio vaisto, kol nenurodys gydytojas. Labai svarbu, kad baigtumėte visą gydymo kursą, kad vaistai galėtų geriausiai gydyti Jus nuo hepatito C viruso infekcijos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio atvejai gali būti labai sunkūs.

Nustokite vartoti Vosevi ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių simptomų:

- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės tinimas (angioneurozinė edema) (*nedažnas šalutinis poveikis – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių*)
- plačiai išplitęs sunkus išbėrimas su odos lupimusi, kartu gali būti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, pūslelės burnoje, akyse ir (arba) lyties organų srityje (Stivenso-Džonsono [Stevens-Johnson] sindromas) (*šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas*)

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis

(*gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių*):

- galvos skausmas,
- viduriavimas,
- pykinimas.

Dažnas šalutinis poveikis

(*gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių*):

- pilvo skausmas,
- sumažėjęs apetitas,
- vėmimas,
- raumenų skausmas (mialgija),
- laboratorinių kepenų veiklos tyrimų (bendrojo bilirubino) rezultatų pakitimai,
- išbėrimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

(*gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių*):

- raumenų spazmai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta**

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vosevi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vosevi sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** sofosbuviras, velpatasviras ir voksilapreviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg sofosbuviro, 100 mg velpatasviro ir 100 mg voksilapreviro arba 200 mg sofosbuviro, 50 mg velpatasviro ir 50 mg voksilapreviro.
- **Pagalbinės medžiagos**
Tabletės šerdis:
bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kopovidonas, kroskarmeliozės natrio druska (E468), laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė (E460).

Plėvelė:
Juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), makrogolis (E1521), polivinilo alkoholis (E1203), talkas (E553b), titano dioksidas (E171).

Vosevi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės yra gelsvai rusvos, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „3“. Tabletė yra 20 mm ilgio ir 10 mm pločio.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės yra gelsvai rusvos, ovalo formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „SVV“. Tabletė yra 15 mm ilgio ir 8 mm pločio.

Tabletės supakuotos į plastikinius buteliukus su vaikų sunkiai atidaromais dangteliais. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklis (džiovinanti medžiaga), kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėtuvėje ir jo negalima nuryti.

Tiekiamos šio dydžio 400 mg/100 mg/100 mg ir 200 mg/50 mg/50 mg plėvele dengtų tablečių pakuotės:

- išorinės kartono dėžutės, kurių kiekvienoje 1 buteliuke yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū) SĀLYGŪ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) anksčiau nurodyto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) neintervencinio privalomojo poregistracinio saugumo tyrimo (*PST*) galutinės tyrimo ataskaitos vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Stebėjimo tyrimas ir sisteminė peržiūra / metaanalizė neparodė padidėjusios hepatoceliulinės karcinomos pasikartojimo rizikos pacientams, gydytiems tiesiogiai virusą veikiančiais (*TVV*) vaistiniais preparatais. *TVV-PST* tyrimo įsipareigojimas laikomas įvykdytu, o atitinkami vaistiniai preparatai turėtų būti išbraukti iš papildomai stebimų vaistinių preparatų sąrašo.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie *PST* galutinę tyrimo ataskaitą, *PRAC* nusprendė, kad vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai buvo pagrįsti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl anksčiau nurodyto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) tyrimo rezultatų, laikosi nuomonės, kad naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP laikosi nuomonės, kad anksčiau nurodyto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygos turi būti pakeistos.