

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra (*Sofosbuvirum*), 100 mg velpatasvīra (*Velpatasvirum*) un 100 mg voksilaprevīra (*Voxilaprevirum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 111 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sofosbuvīra (*Sofosbuvirum*), 50 mg velpatasvīra (*Velpatasvirum*) un 50 mg voksilaprevīra (*Voxilaprevirum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 55 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Bēša kapsulas formas apvalkotā tablete 10 mm x 20 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „3” otrā pusē.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Bēša ovāla apvalkotā tablete 8 mm x 15 mm izmērā ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „SVV” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vosevi ir paredzēts hroniska C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 gadiem un kuri sver vismaz 30 kg (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Vosevi terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi CHV pacientu ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Vosevi deva pacientiem vecumā no 12 gadiem un kuri sver vismaz 30 kg, ir viena 400 mg/100 mg/100 mg tablete vai divas 200 mg/50 mg/50 mg tabletes iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamais ārstēšanas ilgums attiecībā uz visiem CHV genotipiem ir parādīts 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamais ārstēšanas ilgums ar Vosevi visu CHV genotipu pacientiem vecumā no 12 gadiem un kuri sver vismaz 30 kg

Pacientu populācija	Ārstēšanas ilgums
Pacienti bez cirozes, kas nav iepriekš ārstēti ar DAA	8 nedēļas
Pacienti ar kompensētu cirozi, kas nav iepriekš ārstēti ar DAA	12 nedēļas 3. genotipa inficētiem pacientiem var apsvērt 8 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu)
Pacienti* bez cirozes vai pacienti ar kompensētu cirozi, kas iepriekš ārstēti ar DAA	12 nedēļas

DAA: tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis (*direct-acting antiviral agent*)

* Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar DAA, bija noteiktas kombinētās shēmas, kuras ietvēra kādu no šīm zālēm: daklatasvīru, dasabuvīru, elbasvīru, grazoprevīru, ledipasvīru, ombitasvīru, paritaprevīru, sofosbuvīru, velpatasvīru, voksilaprevīru (lietojot ar sofosbuvīru un velpatasvīru mazāk par 12 nedēļām)

Izlaista deva

Ja ir izlaista Vosevi deva un pagājušas mazāk nekā 18 stundas pēc parastā lietošanas laika, pacientiem jānorāda lietot tableti(-es), cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietot nākamo devu ierastajā laikā. Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas, pacientiem jānorāda nogaidīt un pēc tam lietot nākamo Vosevi devu ierastajā laikā. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst lietot dubultu Vosevi devu.

Pacientiem jānorāda, ka, ja 4 stundu laikā pēc devas lietošanas sākas vemšana, jālieto vēl viena Vosevi deva. Ja vemšana sākas vairāk nekā 4 stundas pēc devas lietošanas, papildu Vosevi deva nav jālieto (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav paredzēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Vosevi devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aptuvenais glomerulārās filtrācijas ātrums [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) un ar terminālu nieru slimību (TNS), kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Vosevi nav pētīts pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze. Vosevi var lietot šiem pacientiem bez devu pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vosevi devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh-Turcotte* [CPT]) nav nepieciešama. Vosevi nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc CPT) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Vosevi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem un kuri sver mazāk par 30 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti jāinformē, ka tablete(-es) jānorij vesela(-as) kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rūgtās garšas dēļ apvalkoto tableti nav ieteicams košļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi P-glikoproteīna (P-gp) un/vai spēcīgi citohroma P450 (CYP) induktori (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutīns un asinszāle) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar rosuvastatīnu vai dabigatrāna eteksilātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar etinilestradiolu saturošām zālēm, piemēram, kombinētiem iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem vai kontraceptīvajiem maksts gredzeniem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smaga bradikardija un sirds blokāde

Lietojojot sofosbuvīru saturošas shēmas kombinācijā ar amiodaronu, ir ziņots par dzīvībai bīstamas smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Bradikardija parasti parādījās dažu stundu vai dienu laikā, taču ilgākos gadījumos lielākoties līdz 2 nedēļām pēc CHV terapijas uzsākšanas.

Pacientiem, kuri lieto Vosevi, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, pacientiem ieteicams veikt kardioloģisku uzraudzību stacionārā pirmās 48 stundas pēc vienlaicīgas lietošanas, pēc tam katru dienu jāveic ambulatora sirdsdarbības uzraudzība vai sirdsdarbības paškontrolē, vismaz pirmās 2 ārstēšanas nedēļas.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot Vosevi, jāveic kardioloģiska uzraudzība, kā aprakstīts iepriekš.

Visi pacienti, kas vienlaicīgi lieto vai nesē ir lietojuši amiodaronu, jābrīdina par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

CHV/BHV vienlaicīga infekcija

Nav datu par Vosevi lietošanu pacientiem ar CHV/B hepatīta vīrusa (BHV) vienlaicīgu infekciju. Ir ziņots par BHV reaktivācijas gadījumiem, no kuriem daži bijuši letāli, ārstēšanas ar DAA laikā vai pēc tās. BHV skrīnings jāveic visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem ar CHV/BHV vienlaicīgu infekciju ir BHV reaktivācijas risks, tādēļ šie pacienti ir jāuzrauga un jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Nieru darbības traucējumi

Dati par drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aptuvenais glomerulārās filtrācijas ātrums [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) un TNS, kam nepieciešama hemodialīze, ir ierobežoti. Vosevi var lietot šiem pacientiem bez devu pielāgošanas, ja nav pieejamas citas piemērotas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktus).

Aknu darbības traucējumi

Vosevi devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc CPT) nav nepieciešama. Vosevi nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc CPT) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kam veikta aknu transplantācija

Vosevi drošums un efektivitāte CHV infekcijas ārstēšanā pacientiem, kam iepriekš veikta aknu transplantācija, nav vērtēta. Ārstēšana ar Vosevi saskaņā ar ieteicamajām devām (skatīt 4.2. apakšpunktu) jāveic, individuāli izvērtējot iespējamus ieguvumus un riskus katram pacientam.

Lietošana kopā ar mēreniem P-gp induktoriem vai mēreniem CYP induktoriem

Zāles, kuras ir mēreni P-gp un/vai mēreni CYP induktori (piemēram, efavirens, modafinils, okskarbamazepīns vai rifapentīns), var samazināt sofosbuvīra, velpatasvīra un/vai voksilaprevīra koncentrāciju plazmā un samazināt Vosevi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Vosevi nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar spēcīgiem OATP1B inhibitoriem

Zāles, kas ir spēcīgi OATP1B inhibitori (piemēram, ciklosporīns) var būtiski palielināt voksilaprevīra koncentrāciju plazmā; voksilaprevīra drošums nav pierādīts. Spēcīgu OATP1B inhibitoru vienlaicīga lietošana ar Vosevi nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar atsevišķām HIV pretretrovīrusu shēmām

Konstatēts, ka Vosevi pastiprina tenofovīra iedarbību, ja to lieto kopā ar HIV shēmu, kas satur tenofovīra disoprosila fumarātu un farmakokinētikas pastiprinātāju (ritonavīru vai kobicistatu). Tenofovīra disoprosila fumarāta drošums, lietojot vienlaicīgi ar Vosevi un farmakokinētikas pastiprinātāju, nav pierādīts. Jāņem vērā iespējamie riski un ieguvumi, kas saistīti ar vienlaicīgu Vosevi un fiksētas devas kombinācijas tableti, kas satur elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosila fumarātu, vai tenofovīra disoprosila fumarāta lietošanu kombinācijā ar papildinātu HIV proteāzes inhibitoru (piem., darunavīru), it īpaši pacientiem ar palielinātu nieru disfunkcijas risku. Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Vosevi lieto elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra disoprosila fumarātu vai tenofovīra disoprosila fumarātu un papildinātu HIV proteāzes inhibitoru, jāuzrauga ar tenofovīru saistītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru funkcijas uzraudzību skatiet tenofovīra disoprosila fumarāta, emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta vai elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fumarāta zāļu aprakstā.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar DAA, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar DAA, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar DAA.

Palīgvielas

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Vosevi satur sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru, Vosevi lietošanas laikā ir iespējama jebkura mijiedarbība, kas ir konstatēta katrai šai aktīvajai vielai atsevišķi.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Vosevi iespējamā ietekme uz citām zālēm

Velpatasvīrs un voksilaprevīrs ir zāļu transportvielas P-gp, krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP), organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP) 1B1 un OATP1B3 inhibitori. Lietojot Vosevi vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir šo transportvielu substrāti, ir iespējama šo zāļu iedarbības pastiprināšanās. Zāles, kas ir jutīgi šo transportvielu substrāti un kuru gadījumā paaugstināts koncentrācijas līmenis plazmā ir saistīts ar nopietniem notikumiem, ir kontrindicētas (skatīt 2. tabulu). Dabigatrāna eteksilāts (P-gp substrāts) un rosuvastatīns (OATP1B un BCRP substrāts) ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Citu zāļu iespējamā ietekme uz Vosevi

Sofosbuvīrs, velpatasvīrs un voksilaprevīrs ir zāļu transportvielu P-gp un BCRP substrāti. Velpatasvīrs un voksilaprevīrs ir zāļu transportvielu OATP1B1 un OATP1B3 substrāti. *In vitro* ir konstatēts lēns velpatasvīra metabolisms galvenokārt CYP2B6, CYP2C8 un CYP3A4 ietekmē un voksilaprevīra metabolisms galvenokārt CYP3A4 ietekmē.

Zāles, kas var samazināt Vosevi iedarbību plazmā

Zāles, kuras ir spēcīgi P-gp induktori un/vai spēcīgi CYP2B6, CYP2C8 vai CYP3A4 induktori (piem., karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, rifabutīns un asinszāle), var samazināt sofosbuvīra, velpatasvīra un/vai voksilaprevīra koncentrāciju plazmā un samazināt Vosevi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Vosevi ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Zāles, kuras ir mēreni P-gp induktori un/vai mēreni CYP induktori (piemēram, efavirens, modafinils, okskarbamazepīns vai rifapentīns), var samazināt sofosbuvīra, velpatasvīra un/vai voksilaprevīra koncentrāciju plazmā un samazināt Vosevi terapeitisko iedarbību. Šādu zāļu vienlaicīga lietošana ar Vosevi nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 2. tabulu).

Zāles, kas var palielināt Vosevi iedarbību plazmā

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras inhibē P-gp vai BCRP, var palielināt sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra koncentrāciju plazmā. Zāles, kuras inhibē OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 vai CYP3A4, var palielināt velpatasvīra vai voksilaprevīra koncentrāciju plazmā. Spēcīgu OATP1B inhibitoru (piemēram, ciklosporīna) lietošana vienlaicīgi ar Vosevi nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 2. tabulu). Klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība ar Vosevi, kurā kā mediatori darbojas P-gp, BCRP un CYP inhibitori, nav sagaidāma; Vosevi drīkst lietot vienlaicīgi ar P-gp, BCRP un CYP inhibitoriem.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar Vosevi var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītāju uzraudzība.

DAA terapijas ietekme uz zālēm, kuras tiek metabolizētas aknās

Aknās metabolizētu zāļu (piemēram, imūnsupresantu, kā kalcineirīna inhibitoru) farmakokinētiku var ietekmēt izmaiņas aknu darbībā, kas izpaužas DAA terapijas laikā un ir saistītas ar CHV vīrusa klīrensu.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar etinilestradiolu saturošām zālēm

Vienlaicīga lietošana ar etinilestradiolu saturošām zālēm var palielināt alanīna aminotransferāzes (ALAT) paaugstināšanās risku un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Vosevi mijiedarbība ar citām zālēm

2. tabulā attēlota zināmā vai iespējamā klīniski nozīmīgā zāļu mijiedarbība (kur pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības [*geometric least squares mean* — GLSM] 90% ticamības intervāls [TI] atradās „↔”, pārsniedza „↑” vai nesasniedza „↓” iepriekš definētās mijiedarbības robežas). Aprakstītajai zāļu mijiedarbībai par pamatu izmantoti vai nu sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra, tā komponentu (sofosbuvīra, velpatasvīra un/vai voksilaprevīra) pētījumi, vai arī prognozētā zāļu mijiedarbība, kura ir iespējama, lietojot Vosevi. Tabula neietver visus iespējamus variantus.

2. tabula. Vosevi mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls)^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C_{max}	AUC	C_{min}	
SKĀBES SEKRĒCIJU MAZINOŠI LĪDZEKĻI					
<i>Antacīdi</i>					
piem., alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts (Kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās samazina velpatasvīra šķīdību)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Starp antacīda un Vosevi lietošanu ieteicams ievērot 4 stundu pārtraukumu.
<i>H₂ receptoru antagonisti</i>					
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienreizēja deva) ^c	<i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs	↔	↔		H ₂ receptoru antagonistus var lietot vienlaicīgi vai dažādos laikos ar Vosevi devā, kas nav lielāka par devu, kas atbilst 40 mg famotidīna divas reizes dienā.
	Velpatasvīrs	↔	↔		
Famotidīns, lietojot vienlaicīgi ar Vosevi	Voksilaprevīrs	↔	↔		
Cimetidīns ^d Nizatidīns ^d Ranitidīns ^d (Kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās samazina velpatasvīra šķīdību)					

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
Famotidīns (40 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienreizēja deva) ^c Famotidīns, lietojot 12 stundas pirms Vosevi (Kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās samazina velpatasvīra šķīdību)	<i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs	↔	↔		
	Velpatasvīrs	↔	↔		
	Voksilaprevīrs	↔	↔		
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>					
Omeprazols (20 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienreizēja deva) ^c Omeprazols, lietojot 2 stundas pirms Vosevi ^d Lansoprazols ^d Rabeprazols ^d Pantoprazols ^d Esomeprazols ^d (Kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās samazina velpatasvīra šķīdību)	<i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonu sūkņa inhibitorus var lietot kopā ar Vosevi devā, kas nepārsniedz devas, kas atbilst 20 mg omeprazola.
	Velpatasvīrs	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voksilaprevīrs	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazols (20 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienreizēja deva) ^c Omeprazols, lietojot 4 stundas pēc Vosevi ^d (Kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās samazina velpatasvīra šķīdību)	<i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs	↔	↔		
	Velpatasvīrs	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voksilaprevīrs	↔	↔		
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI					
Amiodarons	Ietekme uz amiodarona, voksilaprevīra, velpatasvīra un sofosbuvīra koncentrāciju nav zināma.				Amiodarona lietošana vienlaicīgi ar sofosbuvīru saturušu shēmu var izraisīt nopietnu simptomātisku bradikardiju. Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar Vosevi, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoksīns	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Vosevi lietošana vienlaicīgi ar digoksīnu var palielināt digoksīna koncentrāciju. Lietojot jāievēro piesardzība, un ir ieteicama digoksīna terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.
Digoksīns (0,25 mg vienreizēja deva) ^e + velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) (inhibē P-gp)	Ietekme uz velpatasvīra iedarbību-nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs <i>Konstatēts:</i> Digoksīns				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULANTI					
Dabigatrāna eteksilāts (75 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienreizēja deva) + voksilaprevīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f (Inhibē P-gp)	Iedarbība uz sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrāciju nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs <i>Konstatēts:</i> Dabigatrāns				Vosevi lietošana ar dabigatrāna eteksilātu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoksabāns (inhibē OATP1B1)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ Edoksabāns (aktīvs metabolīts) ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Vosevi vienlaicīga lietošana ar edoksabānu nav ieteicama. Ja Xa tieša inhibitora lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, jāapsver apiksabāna vai rivaroksabāna lietošana.
K vitamīna antagonisti (Aknu darbības izmaiņas ārstēšanas ar Vosevi laikā).	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.				Lietojot visus K vitamīna antagonistus vienlaicīgi ar Vosevi, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI					
Fenitoīns Fenobarbitāls (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs ↓ Voksilaprevīrs				Vosevi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar fenobarbitālu un fenitoīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Velpatasvīrs ↓ Voksilaprevīrs <i>Konstatēts:</i> sofosbuvīrs				Vosevi lietošana ar karbamazepīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi	
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}		
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI						
Ketokonazols (Inhibē P-gp un CYP3A)	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↑ Voksilaprevīrs				Vosevi vai ketokonazola devas pielāgošana nav nepieciešama.	
Ketokonazols (200 mg divas reizes dienā) + velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	Ietekme uz ketokonazola iedarbību nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Ketokonazols					
Itrakonazols ^d Posakonazols ^d Izavukonazols ^d (Inhibē P-gp un CYP3A)	<i>Konstatēts:</i> Velpatasvīrs	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)			
Vorikonazols (Inhibē CYP3A)	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar voksilaprevīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofobusvīrs ↑ Velpatasvīrs				Vosevi vai vorikonazola devas pielāgošana nav nepieciešama	
Vorikonazols (200 mg divas reizes dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	<i>Konstatēts:</i> Voksilaprevīrs	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)			
ANTIMIKOBAKTERIĀLI LĪDZEKĻI						
Rifampicīns (vienreizēja deva) (Inhibē OATP1B)	Ietekme pētīta tikai ar velpatasvīru un voksilaprevīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Rifampicīns ↔ Sofosbuvīrs				Vosevi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar rifampicīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).	
Rifampicīns (600 mg vienreizēja deva) + velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	<i>Konstatēts:</i> Velpatasvīrs	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)			
Rifampicīns (600 mg vienreizēja deva) + voksilaprevīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	Voksilaprevīrs	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)			
Rifampicīns (vairākkārtēja deva) (Inducē P-gp un CYP)	Ietekme uz rifampicīna iedarbību nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Rifampicīns					
Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) + sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^f	<i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)			
Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) + velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	Velpatasvīrs	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)			
Rifampicīns (600 mg vienu reizi dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	Voksilaprevīrs	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)			

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabutinā (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Velpatasvīrs ↓ Voksilaprevīrs <i>Konstatēts:</i> sofosbuvīrs				Vosevi lietošana ar rifabutinā ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentīns (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs ↓ Voksilaprevīrs				Vosevi vienlaicīga lietošana ar rifapentīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI					
Tenofovīra disoproksila fumarāts (Inhibē P-gp)	Konstatēts, ka Vosevi pastiprina tenofovīra iedarbību (inhibē P-gp). Tenofovīra iedarbības (AUC un C _{max}) pastiprināšanās bija aptuveni 40% laikā, kad notika vienlaicīga ārstēšana ar Vosevi un darunavīra + ritonavīra + tenofovīra disoproksila fumarātu/emtricitabīnu. Pacienti, kuri vienlaicīgi ar Vosevi lieto tenofovīra disoproksila fumarātu, ir jāuzrauga, lai savlaicīgi konstatētu tenofovīra disoproksila fumarāta izraisītās nevēlamās blakusparādības. Ieteikumus par nieru darbības uzraudzību skatīt tenofovīra disoproksila fumarātu saturošu zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts (600/200/300 mg/vienu reizi dienā) ^g + sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{e, h} (Inducē CYP)	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar sofosbuvīru/velpatasvīru <i>Paredzams:</i> ↓ Voksilaprevīrs <i>Konstatēts:</i> Efavirens ↔ ↔ ↔ Sofosbuvīrs ↑ 1,38 (1,14; 1,67) ↔ Velpatasvīrs ↓ 0,53 ↓ 0,47 ↓ 0,43 (0,43; (0,39; (0,36; 0,64) 0,57) 0,52)				Vosevi lietošana vienlaicīgi ar efavirensu/emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Emtricitabīns/rilpivirīns/tenofovīra alafenamīds (200/25/25 mg vienu reizi dienā) ⁱ + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienu reizi dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^f	<i>Konstatēts:</i> Rilpivirīns ↔ ↔ ↔ Sofosbuvīrs ↔ ↔ ↔ Velpatasvīrs ↔ ↔ ↔ Voksilaprevīrs ↔ ↔ ↔				Vosevi vai emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra alafenamīda devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: HIV PROTEĀZES INHIBITORI					
Atazanavīrs , kas pastiprināts ar ritonavīru (300 + 100 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienreizēja deva) ^f (Inhibē OATP1B, P-gp un CYP3A)	Ietekme uz atazanavīra un ritonavīra iedarbību nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs				Paredzams, ka Vosevi vienlaicīga lietošana ar atazanavīru palielina voksilaprevīra koncentrāciju. Vosevi vienlaicīga lietošana ar atazanavīru saturošām zālēm nav ieteicama.
	<i>Konstatēts:</i> Sofosbuvīrs	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvīrs	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voksilaprevīrs	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		
Darunavīrs , kas pastiprināts ar ritonavīru (800 + 100 mg vienu reizi dienā) + emtricitabīns/ tenofovirā disoproksila fumarāts (200/300 mg vienu reizi dienā) ^j + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienu reizi dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^f (Inhibē OATP1B, P-gp un CYP3A)	<i>Konstatēts:</i> Darunavīrs	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Vosevi, darunavīra (kas pastiprināts ar ritonavīru) vai emtricitabīna/tenofovirā disoproksila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.
	Ritonavīrs	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvīrs	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvīrs	↔	↔	↔	
	Voksilaprevīrs	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavīrs (Inhibē OATP1B)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Lopinavīrs ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs ↑ Voksilaprevīrs				Vosevi vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur lopinavīru, nav ieteicama.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI					
Raltegravīrs (400 mg divas reizes dienā) ^k + emtricitabīns/ tenofovirā disoproksila fumarāts (200/300 mg vienu reizi dienā) ^j + sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^{f, h}	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar sofosbuvīru/velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Voksilaprevīrs				Vosevi, raltegravīra vai emtricitabīna/tenofovirā disoproksila fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.
	<i>Konstatēts:</i> Raltegravīrs	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvīrs	↔	↔		
	Velpatasvīrs	↔	↔	↔	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi	
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}		
Elvitegravīrs/kobicistats/emtri- citabīns/tenofovīra alafenamīda fumarāts (150/150/200/10 mg vienu reizi dienā) ^l + sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienu reizi dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^f (Inhibē OATP1B, P-gp/BCRP un CYP3A)	<i>Konstatēts:</i> Elvitegravīrs	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Vosevi vai elvitegravīra/ kobicistata/emtricitabīna/ tenofovīra alafenamīda fumarāta devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	Kobicistats	↔	↑ 1,50 (1,4; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)		
	Tenofovīrs	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔			
	Sofosbuvīrs	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔			
	Velpatasvīrs	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)		
	Voksilaprevīrs	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)		
Dolutegravīrs (50 mg vienu reizi dienā) + sofosbuvīrs/ velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^h	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar sofosbuvīru/velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Voksilaprevīrs				Vosevi vai dolutegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.	
	<i>Konstatēts:</i> Dolutegravīrs	↔	↔	↔		
	Sofosbuvīrs	↔	↔			
	Velpatasvīrs	↔	↔	↔		
ĀRSTNICĪBAS AUGUS SATUROŠI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI						
Asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>) preparāti (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs ↓ Voksilaprevīrs				Vosevi ir kontrindicēts lietošanai kopā ar asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).	
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI						
Atorvastatīns	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar sofosbuvīru/velpatasvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Voksilaprevīrs				Atorvastatīns var tikt lietots vienlaicīgi ar Vosevi devā, kas nepārsniedz 20 mg atorvastatīna.	
Atorvastatīns (40 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400/100 mg vienu reizi dienā) ^f	<i>Konstatēts:</i> atorvastatīns	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)			

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatīns	Ietekme uz sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Vienlaicīga Vosevi lietošana ar rosuvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rosuvastatīns (10 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienu reizi dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^f (Inhibē OATP1B un BCRP)	<i>Konstatēts:</i> Rosuvastatīns	↑ 18,9 16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatīns	Iedarbība uz sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru nav pētīta <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Pravastatīns var tikt lietots vienlaicīgi ar Vosevi devā, kas nepārsniedz 40 mg pravastatīna.
Pravastatīns (40 mg vienreizēja deva) + sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400/100/100 mg vienu reizi dienā + voksilaprevīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^f (Inhibē OATP1B)	<i>Konstatēts:</i> Pravastatīns	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Citi statīni (Inhibē OATP1B)	Ietekme uz fluvastatīnu, lovastatīnu, pitavastatīnu un simvastatīnu nav pētīta.				Nevar izslēgt mijiedarbību ar citiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Vienlaicīga lietošana ar Vosevi nav ieteicama.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI					
Metadons	Ir pētīta tikai mijiedarbība ar sofosbuvīru. <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Vosevi vai metadona devas pielāgošana nav nepieciešama.
Metadons (Uzturošā metadona terapija [no 30 līdz 130 mg/dienā] + sofosbuvīrs (400 mg vienu reizi dienā) ^f	<i>Konstatēts:</i> R-metadons	↔	↔	↔	
	S-metadons	↔	↔	↔	
	Sofosbuvīrs	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMŪNSUPRESANTI					
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva) ^f + sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^e (Inhibē OATP1B, P-gp vai BCRP)	Konstatēts: Ciklosporīns	↔	↔		Vosevi vienlaicīga lietošana ar ciklosporīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
	Sofosbuvīrs	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva) ^e + velpatasvīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	Ciklosporīns	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvīrs	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciklosporīns (600 mg vienreizēja deva) ^e + voksilaprevīrs (100 mg vienreizēja deva) ^f	Ciklosporīns	↔	↔		
	Voksilaprevīrs	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takrolīms	Ietekme uz velpatasvīru vai voksilaprevīru nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Velpatasvīrs ↔ Voksilaprevīrs				Uzsākot vienlaicīgu lietošanu, Vosevi vai takrolīma devas pielāgošana nav nepieciešama. Vēlāk nepieciešama rūpīga uzraudzība un var būt nepieciešama takrolīma devas pielāgošana.
Takrolīms (5 mg vienreizēja deva) ^e + sofosbuvīrs (400 mg vienreizēja deva) ^f	Konstatēts: Takrolīms	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvīrs	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
IEKŠĶĪGI LIETOJAMI KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI					
Norgestimāts/etinilestradiols (norgestimāts 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ etinilestradiols 0,025 mg) + sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400/100/100 mg reizi dienā) + voksilaprevīrs (100 mg vienu reizi dienā) ^f	Konstatēts: Norelgestromīns	↔	↔	↔	Vosevi ir kontrindicēts lietošanai ar etinilestradiolu saturošām zālēm (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ir jāapsver alternatīvas kontracepcijas metodes (piemēram, tikai progestīnu saturoši kontracepcijas līdzekļi vai nehormonālie kontracepcijas līdzekļi).
	Norgestrels	↔	↔	↔	
	Etinilestradiols	↔	↔	↔	

Zāles atbilstoši terapeitiskajām grupām/iespējamajam mijiedarbības mehānismam	Ietekme uz zāļu koncentrāciju. Vidējā attiecība (90% ticamības intervāls) ^{a,b}				Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu ar Vosevi
	Aktīvā viela	C _{max}	AUC	C _{min}	
STIMULATORI					
Modafinils (Inducē P-gp un CYP)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Modafinils ↓ Sofosbuvīrs ↓ Velpatasvīrs ↓ Voksilaprevīrs				Vosevi vienlaicīga lietošana ar modafinilu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Vienlaicīgi ar vienām pētījuma zālēm vai pētījuma zāļu kombināciju lietoto zāļu farmakokinētisko rādītāju vidējā attiecība (90% TI). Nav ietekmes = 1,00.
- Visi mijiedarbības pētījumi veikti veselīgiem brīvprātīgajiem.
- Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību zem 70%.
- Šīs zāles ir vienā grupā, un tām var paredzēt līdzīgu mijiedarbību.
- Bioekvivalence/ekvivalences robeža 80–125%.
- Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 70-143% robežās.
- Lietots kā efavirens, emtricitabīns un tenofovīra DF fiksētas devas kombinācijā.
- Lietots kā sofosbuvīrs, velpatasvīrs fiksētas devas kombinācijā.
- Lietots kā emtricitabīns, rilpivirīns un tenofovīra alafenamīds fiksētas devas kombinācijā.
- Lietots kā emtricitabīns, tenofovīra disoproksila fumarāts fiksētas devas kombinācijā.
- Nekonstatē farmakokinētisko mijiedarbību 50–200% robežās.
- Lietots kā elvitegravīrs, kobicistats, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds fiksētas devas kombinācijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sofosbuvīra, velpatasvīra, voksilaprevīra vai Vosevi lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Sofosbuvīrs

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav bijis iespējams pilnībā paredzēt sofosbuvīra iedarbības robežas žurkām salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Velpatasvīrs

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka, iespējams, pastāv ietekme, kas saistīta ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Voksilaprevīrs

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos Vosevi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sofosbuvīrs, sofosbuvīra metabolīti, velpatasvīrs vai voksilaprevīrs izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par velpatasvīra un sofosbuvīra metabolītu izdalīšanos pienā. Lietojot žurkām zīdītājām, voksilaprevīrs tika konstatēts zīdīto pēcnācēju plazmā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Tāpēc Vosevi nevajadzētu lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Vosevi ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vosevi neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību dēļ terapija tika pilnībā pārtraukta 0,1% pacientu, kuri 8 nedēļas saņēma sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru. Tādu pacientu, kuri 12 nedēļas saņēma sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un kuriem 2. un 3. fāzes pivotālajos klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību dēļ tika pilnībā pārtraukta terapija, nebija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Vosevi nevēlamo blakusparādību novērtējums pamatojas uz klīnisko pētījumu datiem par drošumu un pieredzi pēcreģistrācijas laikā. Visas nevēlamās blakusparādības ir norādītas 3. tabulā. Tālāk sniegts nevēlamo blakusparādību saraksts, kurā tās iedalītas pēc orgānu sistēmas un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Vosevi

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži	caureja, slikta dūša
Bieži	sāpes vēderā, samazināta apetīte, vemšana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	izsitumi
Retāk	angioedēma ^a
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži	mialģija
Retāk	muskuļu spazmas
<i>Laboratoriskie izmeklējumi</i>	
Bieži	paaugstināts kopējais bilirubīna līmenis

a. Nevēlamās blakusparādības, kas identificētas sofosbuvīru/velpatasvīru saturošo zāļu pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Pediatriskā populācija

Vosevi drošuma novērtējums bērniem vecumā no 12 gadiem ir balstīts uz datiem par 21 iepriekš ar DAA neārstētu pacientu ar 1., 2., 3. vai 4. genotipa CHV infekciju (bez cirozes), kuri 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā (pētījums 1175) 8 nedēļas tika ārstēti ar Vosevi. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija tādas pašas kā tās, kas novērotas Vosevi klīniskajos pētījumos pieaugušajiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds aritmijas

Lietojot sofosbuvīru saturošas shēmas kombinācijā ar amiodaronu un/vai citas sirdsdarbību palēninošas zāles, ir ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ādas bojājumi

Biežums nav zināms: Stīvensa–Džonsona sindroms

Laboratoriskās izmaiņas

Kopējais bilirubīna līmenis

3. fāzes pētījumu laikā 4% pacientu bez cirozes un 10% pacientu ar kompensētu cirozi voksilaprevīra izraisītas OATP1B1 un OATP1B3 inhibēšanas dēļ tika novērota kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, kas bija mazāka vai vienāda ar 1,5 x augšējās normas robeža. Kopējais bilirubīna līmenis samazinājās pēc ārstēšanas ar Vosevi.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Sofosbuvīra drošums, lietojot to fiksētas devas kombinācijā vai nu ar ledipasvīru, vai velpatasvīru, ir pētīts 154 pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze (pētījums 4062 un pētījums 4063). Šajos apstākļos sofosbuvīra metabolīta GS-331007 iedarbība palielinājās 20 reizes, pārsniedzot līmeni, pie kura preklīniskajos pētījumos tika konstatētas nevēlamās blakusparādības. Veicot šīs ierobežotās klīniskā drošuma datu kopas analīzi, nevēlamo notikumu un nāves gadījumu skaits būtiski neatšķīrās no rādītājiem, kas sagaidāmi TNS pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Lielākās dokumentētās sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra devas bija attiecīgi vienreizējas 1200 mg, 500 mg un 900 mg devas. Lietojot šādas devas, pētījumos ar sofosbuvīru un velpatasvīru veselīgiem pieaugušiem brīvprātīgajiem nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi, un ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga pacientiem placebo grupās. Biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas saņēma 900 mg voksilaprevīra, bija caureja (34%), slikta dūša (17%) un galvassāpes (9%).

Nav pieejami specifiski antidoti lietošanai Vosevi pārdozēšanas gadījumā. Pēc pārdozēšanas pacientu nepieciešams novērot, lai izvērtētu iespējamo toksicitāti. Ārstēšana Vosevi pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot vitālo pazīmju un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Ar hemodialīzes palīdzību iespējams efektīvi, ar izvades koeficientu 53%, izvadīt no organisma galveno sofosbuvīra cirkulējošo metabolītu GS-331007. Veicot hemodialīzi, velpatasvīrs vai voksilaprevīrs, visticamāk, netiks būtiski izvadīts, jo velpatasvīrs un voksilaprevīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; tiešas iedarbības pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05AP56

Darbības mehānisms

Sofosbuvīrs ir CHV NS5B RNS-atkarīgās RNS polimerāzes, kura ir nepieciešama vīrusa replikācijai, inhibitors un iedarbojas uz visiem genotipiem. Sofosbuvīrs ir nukleotīdu priekšzāles, kas intracelulāri metabolizējas par farmakoloģiski aktīvu uridīna analoga trifosfātu (GS-461203), kas, savukārt, ar

NS5B polimerāzes palīdzību var iekļauties CHV RNS un kļūt par ķēdes terminatoru. Bioķīmiskā pārbaudē GS-461203 inhibēja polimerāzes aktivitāti rekombinantajam NS5B no 1b, 2a, 3a un 4a CHV genotipiem. GS-461203 neinhibē ne cilvēka DNS un RNS polimerāzes, ne mitohondriju RNS polimerāzi.

Velpatasvīrs ir CHV inhibitors, kas iedarbojas uz visiem genotipiem un kas iedarbojas uz CHV NS5A proteīnu, kurš ir nepieciešams vīrusa replikācijai.

Voksilaprevīrs ir CHV NS3/4A proteāzes inhibitors, kas iedarbojas uz visiem genotipiem. Voksilaprevīrs darbojas kā nekovalents, atgriezenisks NS3/4A proteāzes inhibitors.

Pretvīrusu aktivitāte

Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības pret pilna garuma vai himēriskiem replikoniem, kas kodēja NS5B, NS5A un NS3 proteāzes secības laboratoriskajos celmos, ir norādītas 4. tabulā. Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra EC_{50} vērtību salīdzinājums ar klīniskajiem izolātiem ir redzams 5. tabulā.

4. tabula. Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra aktivitāte salīdzinājumā ar pilna garuma vai himēriskiem laboratoriskajiem replikoniem

Replikona genotips	Sofosbuvīra EC_{50} , nM ^a	Velpatasvīra EC_{50} , nM ^a	Voksilaprevīra 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	NA	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	NA	NA	2,9 ^f

NA: nav pieejams

- Vidējā vērtība no vairākiem eksperimentiem ar to pašu laboratorisko replikonu.
- Pārbaudēm tika izmantoti stabili, himēriski 1b replikoni, kuri pārnēsā 2b, 5a vai 6a genotipa NS5B gēnus.
- Dati par pilna garuma NS5A replikonu vai himērisku NS5A replikonu, kuri pārnēsā pilna garuma NS5A gēnus, kas satur L31 vai M31 polimorfismus, dažādiem celmiem.
- Dati par himērisku NS5A replikonu, kurš pārnēsā NS5A aminoskābes 9-184.
- Stabilas šūnu līnijas, kas ekspresē Renilla luciferāzes kodētos replikonus.
- Dati iegūti no īslaicīgi transficētiem replikoniem.

5. tabula. Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra aktivitātes salīdzinājums ar nepastāvīgiem replikoniem, kuri satur NS5A, NS5B vai NS3 proteāzi no klīniskiem izolātiem

Replikona genotips	Replikoni, kuri satur NS5B no klīniskiem izolātiem		Replikoni, kuri satur NS5A no klīniskiem izolātiem		Replikoni, kas satur NS3 proteāzi no klīniskiem izolātiem	
	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais sofosbuvīra EC_{50} , nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais velpatasvīra EC_{50} , nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais voksilaprevīra EC_{50} , nM (diapazons)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)	58	0,59 (0,14–19,16)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)	29	0,50 (0,19–2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006–0,364)	18	2,8 (1,78–6,72)
2b	14	30 (14–81)	16	0,002 (0,0003–0,007)	43	2,1 (0,92–8,3)

Replikona genotips	Replikoni, kuri satur NS5B no klīniskiem izolātiem		Replikoni, kuri satur NS5A no klīniskiem izolātiem		Replikoni, kas satur NS3 proteāzi no klīniskiem izolātiem	
	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais sofosbuvīra EC ₅₀ , nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais velpatasvīra EC ₅₀ , nM (diapazons)	Klīnisko izolātu skaits	Vidējais voksilaprevīra EC ₅₀ , nM (diapazons)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)	32	6,3 (1,3–21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)	58	0,52 (0,12–1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)	11	0,85 (0,41–1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)	16	1,8 (0,87–5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)	15	2,7 (0,23–7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)	12	0,2 (0,12–0,43)

NA: nav pieejams

Cilvēka seruma klātbūtnē 40% koncentrācijā neietekmēja sofosbuvīra anti-CHV aktivitāti, bet attiecīgi 13 un 6,8 reizes samazināja velpatasvīra un voksilaprevīra anti-CHV aktivitāti pret 1a genotipa CHV replikoniem.

Rezistence

Šūnu kultūrā

Sofosbuvīram 1-6 genotipu replikonos tika izdalīta NS5B substitūcija S282T, kas tika saistīta ar 2 līdz 18 kārtēju jutības samazināšanos pret sofosbuvīru.

Velpatasvīram 1-6 genotipu replikonos ar rezistenci saistītās substitūcijas, kas tik izdalītas 2 vai vairāk genotipos, bija L31I/V un Y93H. Tēmēta ar rezistenci saistītu variantu (RSV) NS5A mutāģenēze parādīja, ka substitūcijas, kuras izraisa vairāk nekā 100-kārtēju jutības pret velpatasvīru samazinājumu, ir M28G, A92K un Y93H/N/R/W 1a genotipā un A92K 1b genotipā, C92T un Y93H/N 2b genotipā, Y93H 3. genotipā un L31V un P32A/L/Q/R 6. genotipā. Individuālās RSV, kuras tika pārbaudītas 2a, 4a vai 5a genotipā, neizraisīja vairāk nekā 100-kārtēju jutības pret velpatasvīru samazinājumu.

Voksilaprevīram 1-6 genotipu replikonos ar rezistenci saistītās substitūcijas, kas tika izdalītas 2 vai vairāk genotipos, bija Q41H, A156V/T/L un D168E/H/Y. Tēmēta zināmu NS3 RSV mutāģenēze parādīja, ka substitūcijas, kas izraisa vairāk nekā 100-kārtēju jutības pret voksilaprevīru samazinājumu, ir A156V, A156T vai A156L 1a, 1b, 2a, 3a un 4. genotipā. Individuālās RSV, kuras tika pārbaudītas 2b, 5a vai 6a genotipā, neizraisīja vairāk nekā 100-kārtēju jutības pret voksilaprevīru samazinājumu.

Gan velpatasvīra, gan voksilaprevīra RSV kombinācijām bieži tika konstatēts lielāks jutības samazinājums nekā atsevišķiem RSV vieniem pašiem.

Krusteniskā rezistence šūnu kultūrā

Voksilaprevīrs ir aktīvs *in vitro* pret lielāko daļu NS3 RSV, kas liecina par rezistenci pret pirmās paaudzes NS3/4A proteāzes inhibitoriem. Turklāt velpatasvīrs ir aktīvs *in vitro* pret lielāko daļu NS5A RSV, kas liecina par rezistenci pret ledipasvīru un daklatasvīru. Sofosbuvīrs, velpatasvīrs un voksilaprevīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret substitūcijas mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret citiem DAA ar atšķirīgu darbības mehānismu, piemēram, voksilaprevīrs saglabāja pilnu aktivitāti pret NS5A un NS5B NI RSV.

Klīniskajos pētījumos

Pētījumi, kuros piedalījās pieauguši pacienti, kas iepriekš ārstēti ar DAA

No 263 pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši NS5A inhibitoru un kuri POLARIS-1 ietvaros 12 nedēļas saņēma sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (skatīt 10. tabulu), 7 no 263 (3%) pacientiem (2 ar 1. genotipu, 4 ar 3. genotipu un 1 ar 4. genotipu) netika novērota noturīga virusoloģiskās atbildes reakcija (NVAR12), un šie pacienti atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem: 6 pacientiem tika novērots vīrusa recidīvs, un 1 pacientam farmakoloģiskajos datos saistībā ar piesaistīšanās trūkumu tika novērots vīrusa pārtraukums. Pacientam ar 1a genotipu un vīrusa pārtraukumu veidojās NS5A RSV L31M un Y93H. Vienam pacientam ar 4d genotipu un vīrusa recidīvu veidojās NS5A RSV Y93H. Pārējiem 5 pacientiem ar recidīvu netika novēroti NS3, NS5A vai NS5B nukleozīdus inhibējoši RSV.

No 182 pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar DAA un kas POLARIS-4 ietvaros 12 nedēļas saņēma sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (skatīt 11. tabulu), 1 no 182 (1%) pacientiem tika novērots vīrusa recidīvs, un viņš atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. Šim pacientam, kas bija inficēts ar CHV 1a genotipu, netika novērots NS3, NS5A vai NS5B NI RSV.

Pētījumi, kuros piedalījās ar DAA iepriekš neārstēti pieauguši pacienti

POLARIS-2 ietvaros 8 nedēļu ārstēšanas kursa ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru grupā (skatīt 12. tabulu) 21 no 501 (4%) pacienta (16 ar 1. genotipu, 2 ar 2. genotipu, 2 ar 4. genotipu un 1 ar 5. genotipu) recidīva dēļ atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. No šī 21 pacienta, 1 pacientam virusoloģiskās neefektivitātes brīdī bija vīruss ar radušos NS5A RSV Q30R un L31M. Nevienam no 21 pacienta virusoloģiskās neefektivitātes brīdī neveidojās NS3 un NS5B NI RSV. 12 nedēļu ārstēšanas kursa ar sofosbuvīru/velpatasvīru grupā 3 no 440 (1%) pacientiem (2 ar 1. genotipu, 1 ar 4. genotipu) recidīva dēļ atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. No šiem 3 pacientiem, 1 pacientam (33%) virusoloģiskās neefektivitātes brīdī bija vīruss ar radušos NS5A RSV Y93N. Nevienam no 3 pacientiem neveidojās NS3 un NS5B NI RSV.

POLARIS-3 ietvaros 8 nedēļu ārstēšanas kursa ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru grupā (skatīt 14. tabulu) 2 no 110 (2%) pacientiem (3. genotips) vīrusa recidīva dēļ atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. Nevienam no šiem pacientiem neveidojās NS3, NS5A vai NS5B NI RSV. 12 nedēļu ārstēšanas kursa ar sofosbuvīru/velpatasvīru grupā 2 no 109 (2%) pacientiem virusoloģiskās neefektivitātes dēļ atbilda rezistences analīzes veikšanai izvirzītajiem kritērijiem. Abiem pacientiem virusoloģiskās neefektivitātes brīdī bija vīruss ar radušos NS5A RSV Y93H. Nevienam no šiem pacientiem neveidojās NS3, NS5A vai NS5B NI RSV.

Sākotnējā stāvoklī konstatēto ar CHV rezistenci asociēto variantu ietekme uz ārstēšanas iznākumu

Pētījumi, kuros piedalījās ar DAA iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti

Tika veiktas analīzes, lai noteiktu saistību starp pirms terapijas konstatēto sākotnējā stāvokļa NS3 un NS5A RSV un ārstēšanas iznākumu pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar DAA shēmu un 12 nedēļas saņēma sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru POLARIS-1 un POLARIS-4 ietvaros. Tas parādīts 6. tabulā.

6. tabula. NVAR12 ar DAA iepriekš neārstētiem pacientiem, ar vai bez sākuma stāvokļa NS3 vai NS5A RSV pētījumi

	sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs 12 nedēļas	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Nav NS3 vai NS5A RSV	98% (42/43)	99% (85/86)
NS3 vai NS5A RSV	97% (199/205)	100% (83/83)
Tikai NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Tikai NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 un NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
RSV nav noteikti ne NS3, ne NS5A ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Pacienti ar neveiksmīgu NS3 un/vai NS5A gēna sekvencēšanu.

POLARIS-1 ietvaros NVAR12 tika panākts 18 no 19 (95%) pacientiem, kuriem bija sākotnējā stāvokļa NS5B NI RSV, ieskaitot 2 pacientus, kuriem bija vīruss ar S282T NS5B NI RSV papildus NS5A RSV sākotnējā stāvoklī. POLARIS-4 ietvaros visiem 14 pacientiem bija vīruss ar NS5B NI RSV sākotnējā stāvoklī, un visiem tika panākts NVAR12.

Pētījumi, kuros piedalījās ar DAA iepriekš neārstēti pieaugušie pacienti

Tika veiktas analīzes, lai noteiktu saistību starp pirms terapijas konstatēto sākotnējā stāvokļa NS3 un NS5A RSV un ārstēšanas iznākumu pacientiem, kas iepriekš nav ārstēti ar DAA saturošām shēmām un POLARIS-2 un POLARIS-3 ietvaros 8 nedēļas saņēma sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru. Tie ir parādīti 7. tabulā.

7. tabula. NVAR12 pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši DAA, ar un bez NS3 vai NS5A RSV pētījumā

	sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs 8 nedēļas	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Bez NS3 vai NS5A RSV	98% (224/229)	98% (80/82)
NS3 vai NS5A RSV	94% (234/250)	100% (23/23)
Tikai NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Tikai NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 un NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
RSV nav noteikts ne NS3, ne NS5A ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Pacienti ar neveiksmīgu NS3 un/vai NS5A gēna sekvencēšanu.

NVAR12 tika panākts visiem 39 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija NS5B NI RSV POLARIS-2 ietvaros, un 2 no 3 (67%) pacientiem POLARIS-3 ietvaros. Nevienam no pacientiem, kas piedalījās POLARIS-2 un POLARIS-3 pētījumos, netika konstatēts NS5B NI RSV S282T. Starp pētījuma pacientiem ar 1a genotipu POLARIS-2 ietvaros NVAR12 bija 87% (53/61) no tiem pacientiem, kam ir Q80K/L/R RSV, un 94% (99/105) no tiem, kam nav Q80K/L/R RSV.

Pētījums ar pediatriskiem pacientiem

Sākotnējās NS3, NS5A un NS5B sekvenču tika iegūtas 2. fāzes pētījumā 21 pediatriskam pacientam vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar DAA shēmām. No 21 pacienta sākotnējie NS3, NS5A un/vai NS5B NI RAV tika atklāti attiecīgi 1, 10 un 3 pacientiem. Pēc 8 nedēļu ārstēšanas ar Vosevi SVR12 tika sasniegts visiem pacientiem, ieskaitot pacientus, kuriem sākotnēji bija NS3, NS5A un/vai NS5B NI RAV.

Klīniskā efektivitāte

Vosevi (sofosbuvīrs [SOF]/velpatasvīrs [VEL]/voksilaprevīrs [VOX]) efektivitāte tika vērtēta četros 3. fāzes pētījumos – divos pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie pacienti, kas iepriekš ārstēti ar DAA, un divos pētījumos, kuros piedalījās pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši DAA ar 1. līdz 6. genotipa CHV infekciju bez cirozes vai ar kompensētu cirozi –, kā apkopots 8. tabulā. Visu pētījumu dalībnieku demogrāfiskā un sākotnējā stāvokļa rādītāji detalizēti aprakstīti 9. tabulā.

8. tabula. Vosevi lietošanas pētījumi

Pētījums	Populācija	Pētījuma grupas un ilgums (Ārstēto pacientu skaits)	Papildu informācija par pētījumu
POLARIS-1 (randomizēts, dubultmaskēts)	Pacienti, kas iepriekš saņēmuši NS5A inhibitoru, GT1-6, ar vai bez cirozes	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 12 nedēļas (N=263) Placebo 12 nedēļas (N=152) 	Placebo kontrolēts pētījums, kurā pacienti ar GT1 infekciju pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 1:1, lai 12 nedēļas saņemtu SOF/VEL/VOX vai placebo. Pacienti ar GT2-6 infekciju tika uzņemti tikai grupā, kas 12 nedēļas saņēma SOF/VEL/VOX.

Pētījums	Populācija	Pētījuma grupas un ilgums (Ārstēto pacientu skaits)	Papildu informācija par pētījumu
POLARIS-4 (atklāts)	Pacienti, kas iepriekš saņēmuši DAA (un nav saņēmuši NS5A inhibitoru), GT1-6, ar vai bez cirozes	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 12 nedēļas (N=182) SOF/VEL 12 nedēļas (N=151) 	Pacienti ar GT1-3 infekciju pēc nejausības principa tika iedalīti grupās attiecībā 1:1, lai 12 nedēļas saņemtu SOF/VEL/VOX vai SOF/VEL. Pacienti ar GT4-6 tika uzņemti tikai grupā, kas 12 nedēļas saņēma SOF/VEL/VOX.
POLARIS-2 (atklāts)	Pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši DAA, ar GT 1, 2, 4, 5 vai 6, ar vai bez cirozes, GT 3 bez cirozes	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 8 nedēļas (N=501) SOF/VEL 12 nedēļas (N=440) 	Pacienti ar GT1-4 pēc nejausības principa tika iedalīti grupās attiecībā 1:1, lai 8 nedēļas saņemtu SOF/VEL/VOX vai 12 nedēļas saņemtu SOF/VEL. Pacienti ar GT5-6 infekciju tika uzņemti tikai grupā, kas 8 nedēļas saņēma SOF/VEL/VOX.
POLARIS-3 (atklāts)	Pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši DAA, ar GT3 un cirozi	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX 8 nedēļas (N=110) SOF/VEL 12 nedēļas (N=109) 	Pacienti pēc nejausības principa iedalīti grupās attiecībā 1:1, lai 8 nedēļas saņemtu SOF/VEL/VOX vai 12 nedēļas saņemtu SOF/VEL.

DAA: tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi; GT: genotips; SOF: sofosbuvīrs; VEL: velpatasvīrs; VOX: voksilaprevīrs

9. tabula. Pacientu, kas piedalījās POLARIS-1, -2, -3 un -4, demogrāfiskā un sākuma stāvokļa rādītāji

Pacientu raksturojums	Pētījumi, kuros piedalījās pacienti, kas iepriekš saņēmuši DAA		Pētījumi, kuros piedalījās pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši DAA	
	POLARIS-1 (n=415)	POLARIS-4 (n=333)	POLARIS-2 (n=941)	POLARIS-3 (n=219)
Vidējais vecums gados (diapazons)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Vīriešu dzimums	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Rase</i>				
Melnādainie/afroamerikāņi	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Baltie	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Spāņi/latīņamerikāņi	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genotips</i>				
1a genotips	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
1b genotips	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
2. genotips	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
3. genotips	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
4. genotips	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
5. genotips	< 1% (1)	0	2% (18)	0
6. genotips	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
CHV RNS \geq 800 000 SV/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Kompensēta ciroze	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Vieta</i>				
SV	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Ārpus SV	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

Klīnisko pētījumu laikā CHV RNS līmeni serumā mērīja ar COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman CHV testu (versija 2.0) ar zemāko kvantifikācijas robežvērtību (LLOQ) 15 SV/ml. Primārais gala uzstādījums CHV izārstēšanas rādītāja noteikšanai bija noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija (NVAR12), to definējot kā CHV RNS līmeni zem LLOQ 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās DAA iepriekš saņēmuši pacienti
Pacienti, kas iepriekš saņēmuši NS5A inhibitorus (POLARIS-1)

10. tabulā ir parādīta NVAR12 sadalījumā pa CHV genotipiem pētījumā POLARIS-1. Laika mediāna starp iepriekšēju DAA neveiksmi un pirmo Vosevi devu pacientiem, kas piedalījās POLARIS-1, bija

39 nedēļas (diapazons 11 līdz 299 nedēļas). Placebo grupā NVAR4 netika panākta nevienam pacientam.

10. tabula. NVAR12 pacientiem, kas iepriekš saņēmuši NS5A inhibitoru, sadalījumā par CHV genotipiem pētījumā POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 nedēļas (n = 263)								
	Kopā (visi GT) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Kopā ^b (n = 150)					
NVAR12	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>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>									
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recidīvs ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Citi ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = Genotips

* Biežāk sastopamie inhibitori pirms NS5A bija ledipasvīrs (51%), daklatasvīrs (27%) un ombitasvīrs (11%).

a. Vienam pacientam ar nenoteiktu genotipu tika panākta NVAR12.

b. Četriem pacientiem bija citi 1. genotipa apakštīpi, kas nav ne 1a, ne 1b; visiem četriem pacientiem tika panākta NVAR12.

c. 1 pacienta ar virusoloģisko neveiksmi ārstēšanas laikā farmakoloģiskie dati bija atbilstoši datiem par piesaistīšanās trūkumu.

d. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

e. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekami dati, un pacienti, kuriem tika pārtraukta ārstēšana pirms vīrusa nomākšanas.

Pieaugušie, kas iepriekš ārstēti ar DAA un nav saņēmuši NS5A inhibitoru (POLARIS-4)

11. tabulā parādīta NVAR12 sadalījumā par CHV genotipiem un virusoloģiskajiem iznākumiem pētījumā POLARIS-4. Laika mediāna starp iepriekšēju DAA neveiksmi un pirmo Vosevi vai sofosbuvīra/velpatasvīra devu pacientiem, kas piedalījās POLARIS-4, bija 76 nedēļas (diapazons 10 līdz 549 nedēļas).

11. tabula. NVAR 12 sadalījumā pa CHV genotipiem un virusoloģiskajiem iznākumiem pētījumā POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 nedēļas (n = 182)	SOF/VEL 12 nedēļas (n = 151)
Kopējā NVAR12	98% (178/182)	90% (136/151)
1. genotips	97% (76/78)	91% (60/66)
1a genotips	98% (53/54)	89% (39/44)
1b genotips	96% (23/24)	95% (21/22)
2. genotips	100% (31/31)	97% (32/33)
3. genotips	96% (52/54)	85% (44/52)
4. genotips	100% (19/19)	0/0
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>		
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā ^a	0/182	1% (1/151)
Recidīvs ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Citi ^c	2% (3/182)	0/151

a. Lielākajai daļai (85%) pacientu iepriekš veikta ārstēšana ar sofosuvīru bijusi neveiksmīga.

b. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

c. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekami dati, un pacienti, kuriem tika pārtraukta ārstēšana pirms vīrusa nomākšanas.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās DAA iepriekš nesaņēmuši pacienti

Pieaugušie, kas iepriekš nav saņēmuši DAA, ar CHV infekcijas 1., 2., 3., 4., 5. vai 6. genotipu (POLARIS-2)

12. tabulā ir parādīta NVAR12 sadalījumā pa CHV genotipiem un virusoloģiskajiem iznākumiem pētījumā POLARIS-2.

12. tabula. NVAR12 sadalījumā pa CHV genotipiem un virusoloģiskajiem iznākumiem pētījumā POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 nedēļas (n = 501)	SOF/VEL 12 nedēļas (n = 440)
Kopējā NVAR12^a	95% (477/501)	98% (432/440)
1. genotips ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
1a genotips	92% (155/169)	99% (170/172)
1b genotips	97% (61/63)	97% (57/59)
2. genotips	97% (61/63)	100% (53/53)
3. genotips	99% (91/92)	97% (86/89)
4. genotips	94% (59/63)	98% (56/57)
5. genotips	94% (17/18)	0/0
6. genotips	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>		
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/501	0/440
Recidīvs ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Cits ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* 23% pacientu, kas tika iekļauti POLARIS-2 pētījumā, iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar uz interferona bāzes balstītu shēmu.

a. Diviem pacientiem ar nenoteiktu genotipu grupā, kas saņēma SOF/VEL/VOX, tika panākta NVAR12.

b. Diviem pacientiem bija 1. genotipa apakštīpi, kas nav ne 1a, ne 1b; abiem pacientiem tika panākta NVAR12.

c. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.

d. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekami dati, un pacienti, kuriem tika pārtraukta ārstēšana pirms vīrusa nomākšanas.

Ārstējot ar Vosevi 8 nedēļas POLARIS-2 ietvaros, netika novērota mazāka iedarbība, salīdzinot ar ārstēšanu ar sofosbuvīru/velpatasvīru 12 nedēļas ar iepriekš noteiktu robežvērtību -5%. NVAR12 atšķirība tika veidota no zemākā atbildes rādītāja pacientiem ar infekcijas 1a genotipu un/vai cirozi. 1a genotipa pacientiem, kuriem nebija ciroze un kurus 8 nedēļas ārstēja ar Vosevi, iznākumu ietekmēja šādi sākumstāvokļa faktori: $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, Q80K/L/R RAV, IL28B ne-CC, CHV RNS $\geq 800\,000 \text{ SV/ml}$. NVAR12 bija 98% to pacientu vidū, kuriem bija divi vai mazāk faktori un 81% tiem, kuriem bija trīs vai četri faktori. 13. tabulā ir parādīts NVAR12 sadalījums pēc genotipiem un cirozes statusa pētījumā POLARIS-2.

13. tabula. NVAR12 sadalījumā pa CHV genotipiem un virusoloģiskajiem iznākumiem pacientiem, kas 8 nedēļas saņēma Vosevi, bez cirozes vai ar cirozi pētījumā POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 nedēļas	
	Bez cirozes (411/501)	Ar cirozi (90/501)
Kopējā NVAR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)
1. genotips ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
1a genotips	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
1b genotips	98% (52/53)	90% (9/10)
2. genotips	96% (47/49)	100% (14/14)
3. genotips	99% (90/91)	100% (1/1)
4. genotips	96% (51/53)	80% (8/10)
5. genotips	94% (16/17)	100% (1/1)
6. genotips	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>		
Virusoloģiskā neveiksme ārstēšanas laikā	0/411	0/90
Recidīvs ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Citi ^e	< 1% (2/411)	1% (1/90)

- a. Diviem pacientiem bez cirozes ar nenoteiktu genotipu grupā, kurā lietoja SOF/VEL/VOX, tika panākta NVAR12.
b. Vienam pacientam bez cirozes bija 1. genotipa apakštips, kas nav ne 1a, ne 1b genotips; šim pacientam tika panākta NVAR12.
c. NVAR12 tika panākts 89% pacientu ar 1a genotipu, kas tika iekļauti pētījumā ASV, un 97% pacientu ar 1a genotipu, kas tika iekļauti pētījumā ārpus ASV.
d. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.
e. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekami dati, un pacienti, kuriem tika pārtraukta ārstēšana pirms vīrusa nomākšanas.

Pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši DAA, ar 3. genotipa CHV infekciju un kompensētu cirozi (POLARIS-3)

14. tabulā ir parādīts NVAR12 virusoloģiskais iznākums pētījumā POLARIS-3.

14. tabula. NVAR12 un virusoloģiskais iznākums pētījumā POLARIS-3 (3. CHV genotips ar kompensētu cirozi)*

	SOF/VEL/VOX 8 nedēļas (n = 110)	SOF/VEL 12 nedēļas (n = 109)
NVAR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Iznākums pacientiem bez NVAR</i>		
Virusoloģiska neveiksme ārstēšanas laikā	0/110	1% (1/109)
Recidīvs ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Citi ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* 29% pacientu, kas piedalījās pētījumā POLARIS-3, iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar uz interferona bāzes balstītu shēmu.

- a. Recidīva rādītājs ir pacientu skaits ar CHV RNS līmeni < LLOQ pēdējā izvērtēšanas reizē ārstēšanas laikā.
b. Grupā „Citi” ir iekļauti pacienti, kuriem bija nepietiekami dati, un pacienti, kuriem tika pārtraukta ārstēšana pirms vīrusa nomākšanas.

Pieaugušie, kas iepriekš ārstēti ar sofosbuvīru/velpatasvīru saturošām terapijas shēmām

Vosevi 12 nedēļas tika novērtēti pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar sofosbuvīru/velpatasvīru saturošu terapijas shēmu. Laika mediāna līdz atkārtotas ārstēšanas uzsākšanai bija 414 dienas (diapazons 198 līdz 1271 dienas). No 31 iesaistīta pacienta 74% (23/31) bija vīrieši, 81% (25/31) bija baltās rases, 71% (22/31) sākotnējais ķermeņa masas indekss bija <30 kg/m², 48% (15/31) bija ar kompensētu cirozi, 58% (18/31) bija iepriekš saņēmuši sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru, un 42% (13/31) bija iepriekš saņēmuši sofosbuvīru un velpatasvīru. Lielākajai daļai pacientu bija 1. genotipa (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) vai 3. genotipa (26% (8/31)) CHV infekcija. Kopējais NVAR12 biežums bija 100% (31/31).

Gados vecāki cilvēki

Vosevi klīniskajos pētījumos piedalījās 189 pacienti vecumā no 65 gadiem (17% no kopējā pacientu skaita 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos). Atbildes reakcijas rādītāji ≥ 65 gadus veciem pacientiem visās ārstēšanas grupās bija līdzīgi atbildes reakcijas rādītājiem < 65 gadus veciem pacientiem.

Pediātriskā populācija

8 nedēļu ārstēšanas ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru efektivitāte ar CHV inficētiem bērniem vecumā no 12 gadiem tika novērtēta 2. fāzes atklātā klīniskajā pētījumā (pētījums 1175) 21 pacientam, kuri iepriekš nebija ārstēti ar DAA.

21 ārstētā pacienta mediānais vecums bija 14 gadi (diapazons 12 līdz 16); 62% pacientu bija sievietes; 76% bija baltās rases, 5% bija melnās rases un 10% bija aziāti; 10% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais svars bija 54 kg (diapazons 38 līdz 86 kg); vidējais ķermeņa masas indekss bija $20,5 \text{ kg/m}^2$ (diapazons 17 līdz 32 kg/m^2); un 52% sākotnējā CHV RNS līmenis bija $\geq 800\,000 \text{ SV/ml}$. Pacientu ar 1., 2., 3. un 4. genotipu CHV proporcija bija 29%, 19%, 43% un 10%; un nevienam pacientam nebija konstatēta ciroze. Lielākā daļa pacientu (76%) bija inficējušies vertikālās transmisijas ceļā. SVR12 rādītājs kopumā bija 100%.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sofosbuvīra, GS-331007, velpatasvīra un voksilaprevīra farmakokinētiskās īpašības ir vērtētas veselām pieaugušām personām un pacientiem ar hronisku C hepatītu.

Sofosbuvīrs

Pēc Vosevi perorālas lietošanas sofosbuvīrs ātri uzsūcās organismā, un maksimālā vidējā koncentrācija plazmā tika konstatēta 2 stundas pēc devas lietošanas. Vidējā maksimālā GS-331007 koncentrācija plazmā tika sasniegta 4 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem ar CHV infekciju, sofosbuvīra ($n = 1038$) vidējā AUC_{0-24} un C_{\max} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi $1665 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ un 678 ng/ml . GS-331007 ($n = 1593$) vidējā AUC_{0-24} un C_{\max} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi $12\,834 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ un 744 ng/ml . Veselām pieaugušām personām un pacientiem ar CHV infekciju sofosbuvīra un GS-331007 AUC_{0-24} un C_{\max} vērtības bija līdzīgas.

Velpatasvīrs

Vidējā maksimālā velpatasvīra koncentrācija plazmā tika konstatēta 4 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem ar CHV infekciju, velpatasvīra ($n = 1595$) vidējā AUC_{0-24} un C_{\max} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi $4041 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ un 311 ng/ml . Salīdzinot ar veselām personām ($n = 137$), pacientiem ar CHV infekciju velpatasvīra AUC_{0-24} un C_{\max} vērtības bija attiecīgi par 41% un 39% zemākas.

Voksilaprevīrs

Vidējā maksimālā voksilaprevīra koncentrācija plazmā tika konstatēta 4 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem ar CHV infekciju, voksilaprevīra ($n = 1591$) vidējā AUC_{0-24} un C_{\max} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi $2577 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ un 192 ng/ml . Salīdzinot ar veselām personām ($n = 63$), pacientiem ar CHV infekciju voksilaprevīra AUC_{0-24} un C_{\max} vērtības abiem rādītājiem bija par 260% augstākas.

Uztura ietekme

Kad Vosevi vai tā sastāvdaļas, lietojot tās vienlaicīgi, tika uzņemtas vienlaicīgi ar uzturu, sofosbuvīra $AUC_{0-\text{inf}}$ un C_{\max} vērtības bija attiecīgi no 64% līdz 144% un no 9% līdz 76% augstākas; velpatasvīra $AUC_{0-\text{inf}}$ un C_{\max} vērtības bija attiecīgi no 40% līdz 166% un no 37% līdz 187% augstākas; un voksilaprevīra $AUC_{0-\text{inf}}$ un C_{\max} vērtības bija attiecīgi no 112% līdz 435% un no 147% līdz 680% augstākas. GS-331007 $AUC_{0-\text{inf}}$ vērtība nemainījās un C_{\max} vērtība bija no 19% līdz 35% zemāka, kad Vosevi vai tā sastāvdaļas, lietojot tās vienlaicīgi, tika uzņemtas vienlaicīgi ar uzturu.

Izkliede

Aptuveni 61–65% sofosbuvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām un 1 µg/ml līdz 20 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. GS-331007 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir minimāli izteikta. Veselām personām pēc vienreizējas 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvīra devas [¹⁴C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija aptuveni 0,7.

> 99% velpatasvīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un 0,09 µg/ml līdz 1,8 µg/ml intervālā zāļu saistīšanās notiek neatkarīgi no zāļu koncentrācijas. Veselām personām pēc vienreizējas 100 mg [¹⁴C]-velpatsvīra devas [¹⁴C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija intervālā no 0,5 līdz 0,7.

Voksilaprevīrs apmēram > 99% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Veseliem pacientiem pēc vienreizējas 100 mg [¹⁴C]-voksilaprevīra devas [¹⁴C]-radioaktīvā izotopa asins un plazmas koncentrāciju attiecība bija intervālā no 0,5 līdz 0,8.

Biotransformācija

Sofosbuvīrs plaši metabolizējas aknās, veidojot farmakoloģiski aktīvu nukleozīdu analoga trifosfātu GS-461203. Metabolās aktivācijas ceļš ietver secīgu karboksilestera grupas hidrolīzi, ko katalizē cilvēka katēpsīns A (CatA) vai karboksilesterāze 1 (CES1), un fosforamidāta šķelšanu ar histidīna triādes nukleotīdu saistošā proteīna 1 (HINT1) palīdzību, kam seko fosforilēšana, ko nodrošina pirimidīna nukleotīda biosintēzes ceļš. Defosforilēšanas rezultātā veidojas nukleozīdu metabolīts GS-331007, ko nav iespējams efektīvi refosforilēt un kam nepiemīt anti-CHV aktivitāte *in vitro*. Pēc vienas 400 mg perorālas [¹⁴C]-sofosbuvīra devas aptuveni > 90% no kopējās sistēmiskās iedarbības nodrošina GS-331007.

Velpatsvīrs ir galvenokārt CYP2B6, CYP2C8 un CYP3A4 substrāts ar lēnu metabolismu. Pēc vienreizējas 100 mg [¹⁴C]-velpatsvīra devas lielāko daļu (> 98%) radioaktivitātes plazmā veidoja pamatsavienojums. Cilvēka plazmā konstatētie metabolīti bija monohidroksilēts un demetilēts velpatsvīrs. Neizmainīts velpatsvīrs ir arī galvenais savienojums, kas tiek izvadīts ar fēcēm.

Voksilaprevīrs ir galvenokārt CYP3A4 substrāts ar lēnu metabolismu. Pēc vienreizējas 100 mg [¹⁴C]-voksilaprevīra devas lielāko daļu (apmēram 91%) radioaktivitātes plazmā veidoja pamatsavienojums. Cilvēka plazmā konstatētie metabolīti bija hidrolizēts un dehidrogenēts voksilaprevīrs. Neizmainīts voksilaprevīrs ir galvenais savienojums, kas tiek izvadīts ar fēcēm.

Eliminācija

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-sofosbuvīra 400 mg devas vidējā kopējā [¹⁴C]-radioaktivitātes atgūstamība bija lielāka par 92% — aptuveni 80% urīnā, 14% fēcēs un 2,5% izelpotajā gaisā. Lielāko daļu sofosbuvīra devas atgūstamību urīnā veidoja GS-331007 (78%), bet sofosbuvīru atguva 3,5%. Šie dati liecina, ka izdale caur nierēm ir nozīmīgākais GS-331007 eliminācijas ceļš. Vidējie terminālie sofosbuvīra un GS 331007 eliminācijas pusperiodi pēc Vosevi lietošanas bija attiecīgi 0,5 un 29 stundas.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-velpatsvīra 100 mg devas vidējā kopējā [¹⁴C]-radioaktivitātes atgūstamība bija 95% — aptuveni 94% fēcēs un 0,4% urīnā. Fēcēs galvenokārt bija neizmainīts velpatsvīrs — vidēji 77% no lietotās devas, kam sekoja monohidroksilēts velpatsvīrs (5,9%) un demetilēts velpatsvīrs (3,0%). Šie dati liecina, ka galvenais velpatsvīra eliminācijas ceļš bija pamatsavienojuma biliārā sekrēcija. Vidējais terminālais velpatsvīra eliminācijas pusperiods pēc Vosevi lietošanas bija apmēram 17 stundas.

Pēc vienreizējas, perorāli lietotas [¹⁴C]-voksilaprevīra 100 mg devas vidējā kopējā [¹⁴C]-radioaktivitātes atgūstamība bija 94% — visa radioaktivitāte tika konstatēta fēcēs un netika konstatēta urīnā. Fēcēs galvenokārt bija neizmainīts velpatsvīrs — vidēji 40% no lietotās devas.

Fēcēs tika konstatēti arī voksilaprevīra metabolīti, ieskaitot des-[metilciklopropilsulfonamīda]-voksilaprevīru (22,1%), kas veidojas zarnu traktā, dehidrovoksilaprevīru (7,5%) un divus des-[metilciklopropilsulfonamīda]-aksi-voksilaprevīra metabolītus (5,4% un 3,9%). Galvenais velpatasvīra eliminācijas ceļš bija pamatsavienojuma biliārā sekrēcija. Vidējais terminālais velpatasvīra eliminācijas pusperiods pēc Vosevi lietošanas bija apmēram 33 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu intervālā no 200 mg līdz 1200 mg sofosbuvīra un GS-331007 AUC vērtības ir gandrīz proporcionālas devai. Velpatasvīra AUC vērtība palielinās vairāk nekā proporcionāli no 5 līdz 50 mg un mazāk nekā proporcionāli no 50 līdz 450 mg, liecinot, ka velpatasvīra uzsūkšanos ierobežo šķīdība. Voksilaprevīra (pētīta pēc ēšanas) AUC vērtība devu intervālā no 100 līdz 900 mg palielinās vairāk nekā proporcionāli devai.

Sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra zāļu savstarpējās mijiedarbības potenciāls *in vitro*

Sofosbuvīrs/velpatasvīrs un voksilaprevīrs ir, turpretim GS-331007 nav zāļu transportvielas P-gp un BCRP substrāti. Voksilaprevīrs un mazākā apjomā velpatasvīrs ir arī OATP1B1 un OATP1B3 substrāti. *In vitro* ir konstatēts lēns velpatasvīra metabolisms galvenokārt CYP2B6, CYP2C8 un CYP3A4 ietekmē un voksilaprevīra metabolisms galvenokārt CYP3A4 ietekmē.

Sofosbuvīrs un GS-331007 nav zāļu transportvielas P-gp, BCRP, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistītā proteīna 2 (MRP2), žults sāļu eksporta sūkņa (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 un organisko katjonu transportvielas (OCT) 1 inhibitori, un GS-331007 nav OAT1, OAT3, OCT2 un vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīnu (MATE) 1 inhibitori. Sofosbuvīrs un GS-331007 nav CYP vai uridīna glikuronsultransferāzes (UGT) 1A1 enzīmu inhibitori vai inducētāji.

Velpatasvīrs ir zāļu transportvielas P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 un OATP2B1 inhibitors, un tā iesaiste zāļu mijiedarbībā ar šīm transportvielām galvenokārt aprobežojas ar uzsūkšanās procesu. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā velpatasvīrs neinhibē aknu transportvielas – BSEP, nātrija-tauroholāta kotransportproteīnu (NTCP), OATP1A2 vai OCT1, nieru transportvielas – OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 vai MATE1, vai CYP vai UGT1A1 enzīmus.

Voksilaprevīrs ir zāļu transportvielu P-gp, BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitors, un tā iesaiste zāļu mijiedarbībā ar šīm transportvielām galvenokārt ir ierobežota absorbcijas procesa dēļ. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā velpatasvīrs neinhibē aknu transportvielas — OCT1, nieru transportvielas — OCT2, OAT1, OAT3 vai MATE1, vai CYP vai UGT1A1 enzīmus.

Farmakokinētika īpašām populācijām

Rase un dzimums

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas sofosbuvīra, GS-331007, velpatasvīra vai voksilaprevīra farmakokinētisko rādītāju atšķirības rases vai dzimuma dēļ.

Gados vecāki cilvēki

Ar CHV inficētu pacientu populācijas farmakokinētikas dati liecināja, ka analizētajā vecuma intervālā (18 līdz 85 gadi) vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra, GS-331007, velpatasvīra vai voksiprelavīra iedarbību. 13 pacientiem vecumā no 75 līdz 84 gadiem, par kuriem ir pieejami farmakokinētikas dati, vidējā voksilaprevīra iedarbība bija par 93% augstāka nekā vidējā iedarbība, ko novēroja pacientiem vecumā no 18 līdz 64 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Kopsavilkums par dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu (NDT) ietekmi uz Vosevi sastāvdaļu iedarbību salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru funkciju, kā aprakstīts turpmāk tekstā, ir attēlots 15. tabulā.

15. tabula. Dažādu smaguma pakāpju nieru darbības traucējumu ietekme uz SOF, GS-331007, velpatasvīra un voksilaprevīra iedarbību (AUC) salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību

	CHV negatīvi pacienti					Ar CHV inficēti pacienti	
	Viegli NDT (aGFĀ ≥50 un <80 ml/ min/ 1,73 m ²)	Vidēji smagi NDT (aGFĀ ≥30 un <50 ml/min/ 1,73 m ²)	Smagi NDT (aGFĀ <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	TNS, kam nepieciešama dialīze		Smagi NDT (aGFĀ <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	TNS, kam nepieciešama dialīze
				Deva lietota 1 h pirms dialīzes	Deva lietota 1 h pēc dialīzes		
Sofosbuvīrs	1,6 reizes↑	2,1 reizi↑	2,7 reizes↑	1,3 reizes↑	1,6 reizes↑	~2 reizes↑	1,8 reizes↑
GS-331007	1,6 reizes↑	1,9 reizes↑	5,5 reizes↑	≥10 reizes↑	≥20 reizes↑	~7 reizes↑	18 reizes↑
Velpatasvīrs	-	-	1,5 reizes↑	-	-	-	1,4 reizes↑
Voksila- prevīrs	-	-	1,7 reizes↑	-	-	-	-

Sofosbuvīra farmakokinētika tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar viegliem (aGFĀ ≥ 50 un < 80 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem (aGFĀ ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) un smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar TNS, kam nepieciešama hemodialīze, pēc vienreizējas sofosbuvīra 400 mg devas, salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību (aGFĀ > 80 ml/min/1,73 m²). Ar hemodialīzes palīdzību no organisma iespējams efektīvi izvadīt GS-331007 ar izvades koeficientu aptuveni 53%. Pēc vienreizējas 400 mg sofosbuvīra devas lietošanas 4 stundu ilgā hemodialīzes seansā izvadījās aptuveni 18% no lietotās devas.

Sofosbuvīra un GS-331007 farmakokinētika ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas ārstēšanā 24 nedēļas lietoja 200 mg sofosbuvīra ar ribavīrīnu (n=10) vai 400 mg sofosbuvīra ar ribavīrīnu (n=10), vai 12 nedēļas lietoja 90/400 mg ledipasvīra/sofosbuvīra (n=18), atbilda farmakokinētikai, ko konstatēja CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Velpatasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 100 mg velpatasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu). Voksilaprevīrs neizdalās ar urīnu.

Turklāt, voksilaprevīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 100 mg voksilaprevīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu). Voksilaprevīra farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sofosbuvīra, GS-331007 un velpatasvīra farmakokinētika tika pētīta sofosbuvīra/velpatasvīra 2./3. fāzes pētījumos ar CHV inficētiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze, kas 12 nedēļas vienu reizi dienā lietoja 400/100 mg sofosbuvīra/velpatasvīra, salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem.

Lai gan pēc Vosevi lietošanas netika tieši izvērtēta fiksētas devas kombinācijas sofosbuvīra, GS-331007, velpatasvīra un voksilaprevīra iedarbība ar CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze, paredzams, ka sofosbuvīra, GS-331007 un velpatasvīra iedarbība būs līdzīga iedarbībai pēc 400/100 mg sofosbuvīra/velpatasvīra lietošanas ar CHV inficētiem pacientiem ar TNS, kam nepieciešama dialīze.

Aknu darbības traucējumi

Sofosbuvīra farmakokinētiku pētīja CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT skalas) pēc 7 sofosbuvīra lietošanas dienām 400 mg devā. Salīdzinot ar datiem par pacientiem ar normālu aknu darbību, sofosbuvīra AUC₀₋₂₄ vērtība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi

par 126% un 143% augstāka, bet GS-331007 AUC_{0-24} vērtība bija augstāka par attiecīgi 18% un 9%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem (A klase pēc CPT skalas) neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz sofosbuvīra un GS-331007 iedarbību.

Velpatasvīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 100 mg velpatasvīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT skalas). Velpatasvīra kopējā iedarbība plazmā (AUC_{inf}) bija līdzīga pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, smagiem aknu darbības traucējumiem un kontroles grupai ar normālu aknu darbību. Populācijas farmakokinētikas datu analīze CHV inficētiem pieaugušiem pacientiem (A klase pēc CPT skalas) neuzrādīja klīniski nozīmīgu cirozes ietekmi uz velpatasvīra iedarbību.

Voksilaprevīra farmakokinētika, lietojot vienreizēju 100 mg voksilaprevīra devu, tika pētīta CHV negatīviem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc CPT skalas). Salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, voksilaprevīra AUC_{inf} vērtība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 299% un 500% lielāka. Voksilaprevīra nesaistītā frakcija bija apmēram 2 reizes lielāka pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem vai normālu aknu darbību. Populācijas farmakokinētiskā analīze pieaugušiem pacientiem ar CHV infekciju liecināja, ka pacientiem ar cirozi (A klase pēc CPT skalas) voksilaprevīra iedarbība bija par 73% augstāka nekā pacientiem bez cirozes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Saskaņā ar analizētajiem populācijas farmakokinētikas datiem pieaugušo ķermeņa masai nebija nozīmīgas ietekmes uz sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra iedarbību.

Pediātriskā populācija

Sofosbuvīra, GS-331007, velpatasvīra un voksilaprevīra iedarbība bērniem vecumā no 12 gadiem, kuri iekšķīgi saņēma sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra 400 mg/100 mg/100 mg devas vienu reizi dienā, bija līdzīga kā pieaugušajiem. Pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 12 gadiem un kuri sver mazāk par 30 kg, Vosevi farmakokinētika nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sofosbuvīrs

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* peļu mikrokodolu testu, sofosbuvīram netika konstatēta genotoksicitāte. Sofosbuvīra attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem nenovēroja teratogēnu iedarbību. Sofosbuvīram nebija nelabvēlīgas ietekmes uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību (prenatālā un postnatālā pētījumā).

Sofosbuvīrs nebija kancerogēns 2 gadus ilgajā kancerogenitātes pētījumā, kurā tika izmantotas peles un žurkas un kurā GS-331007 iedarbība attiecīgi 17 līdz 10 reizes pārsniedza iedarbību uz cilvēku.

Velpatasvīrs

Veicot vairākus *in vitro* vai *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka perifēriem limfocītiem un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, velpatasvīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Velpatasvīrs nebija kancerogēns 26 nedēļas ilgajā pētījumā, kurā tika izmantotas transgēnas peles un 2 gadu ilgajā kancerogenitātes pētījumā žurkām, kuros velpatasvīra iedarbība attiecīgi 67 reizes un 5 reizes pārsniedza iedarbību uz cilvēku.

Velpatasvīram netika konstatēta nevēlama ietekme uz pārošanos un fertilitāti. Velpatasvīram attīstības toksicitātes pētījumos pelēm un žurkām nenovēroja teratogēnu iedarbību, ja AUC rādītāji attiecīgi 23

un 4 reizes pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu. Tomēr pētījumos trušiem bija norādes uz iespējamu teratogēnu iedarbību, kad dzīvniekiem tika novērota vispārēju iekšējo orgānu kroplību palielināšanās, ja AUC rādītāji līdz 0,5 reizēm pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu. Šī atklājuma saistība ar cilvēkiem nav zināma. Vēlpatasvīram nebija nelabvēlīgas ietekmes uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību (prenatālā un postnatālā pētījumā), ja AUC rādītāji apmēram 3 reizes pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu.

Voksilaprevīrs

Veicot vairākus *in vitro* un *in vivo* testus, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testu, hromosomu aberāciju testu ar cilvēka limfocītiem perifērajās asinīs un *in vivo* žurku mikrokodolu testu, voksilaprevīram netika konstatēta genotoksicitāte.

Voksilaprevīra kancerogenitātes pētījumi līdz šim nav veikti.

Voksilaprevīram netika konstatēta nevēlama ietekme uz pārošanos un fertilitāti. Voksilaprevīram attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem nenovēroja teratogēnu iedarbību, ja AUC rādītāji attiecīgi apmēram 141 un 4 reizes pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu. Voksilaprevīram nebija nelabvēlīgas ietekmes uz žurku pēcnācēju uzvedību, vairošanos vai attīstību (prenatālā un postnatālā pētījumā), ja AUC rādītāji apmēram 238 reizes pārsniedza rādītājus cilvēkam, lietojot ieteikto klīnisko devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Kopovidons
Kroskarmelozes nātrijs sāls (E468)
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols (E1521)
Polivinilspirts (E1203)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele, kurā ir 28 apvalkotās tabletes un silikagēla mitruma absorbents un kura ir ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar poliestera gredzenu.

Iepakojuma lielums: kastīte, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg apvalkotās tabletes
sofosbuvīrum/velpatasvīrum/voxilaprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra, 100 mg velpatasvīra un 100 mg voksilaprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1223/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletes [tikai ārējais iepakojums]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg apvalkotās tabletes
sofosbuvīrum/velpatasvīrum/voxilaprevīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sofosbuvīra, 50 mg velpatasvīra un 50 mg voksilaprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1223/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletes [tikai ārējais iepakojums]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg apvalkotās tabletes

sofosbuvīrum/velpatasvīrum/voxilaprevīrum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vosevi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vosevi lietošanas
3. Kā lietot Vosevi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vosevi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Vosevi ir izrakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa šajā lietošanas instrukcijā sniegtā informācija ir adresēta Jūsu bērnam (šajā gadījumā, lūdzu, lasiet “Jūsu bērns”, nevis “Jūs”).

1. Kas ir Vosevi un kādam nolūkam to lieto

Vosevi ir zāles, kas satur aktīvās vielas — sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru — vienā tabletē. To lieto hroniskas (ilglaicīgas) aknu vīrusa infekcijas, ko sauc par C hepatītu, ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 gadiem un kuri sver vismaz 30 kg.

Šo zāļu aktīvās vielas sadarbojas, bloķējot trīs dažādas olbaltumvielas, kas C hepatīta vīrusam nepieciešamas, lai attīstītos un pavairotu sevi, tādējādi ļaujot infekciju izvadīt no organisma.

2. Kas Jums jāzina pirms Vosevi lietošanas

Nelietojiet Vosevi šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret sofosbuvīru, velpatasvīru, voksilaprevīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ Ja minētais attiecas uz Jums, **nelietojiet Vosevi un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

• Ja Jūs šobrīd lietojat jebkuras no šīm zālēm:

- **rifampicīnu un rifabuīnu** (antibiotiski līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
- **asinszāli** (augu valsts preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
- **karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
- **rosuvastatīnu** (zāles, ko lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni asinīs vai samazinātu noteiktu kardiovaskulāru notikumu risku);
- **dabigatrānu** (zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļus);
- **etinilestradiolu** saturošas zāles, tostarp kontracepcijas līdzekļus.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- **aknu slimības**, kas nav C hepatīts, piemēram:
 - **ja Jums** pašreiz ir vai iepriekš ir bijusi **hepatīta B** vīrusa infekcija, jo Jums var būt nepieciešama stingrāka ārsta uzraudzība;
 - **ja Jums ir veikta aknu transplantācija;**
- **šobrīd tiek ārstēta cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija**, jo Jums var būt nepieciešama stingrāka ārsta uzraudzība.

Pirms Vosevi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jūs pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu, jo tas var izraisīt dzīvībai bīstamu sirdsdarbības palēnināšanos. Ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus. Ja nepieciešama ārstēšana ar Vosevi, Jums var būt nepieciešama papildu sirds uzraudzība;
- ja Jums ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Vosevi, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Vosevi, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja šobrīd lietojat vai pēdējo mēnešu laikā esat lietojis jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- lēna vai neregulāra sirdsdarbība vai sirds ritma traucējumi;
- elpas trūkums vai jau esošā elpas trūkuma pasliktināšanās;
- sāpes krūtīs;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- drīza ģīboņa sajūta vai ģībonis.

Asins analīzes

Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms un pēc ārstēšanas ar Vosevi, kā arī tās laikā. Tas nepieciešams tāpēc, lai:

- ārsts varētu izlemt, vai Jums jālieto Vosevi un cik ilgi tas jālieto;
- ārsts varētu apstiprināt ārstēšanas efektivitāti un atbrīvošanos no C hepatīta vīrusa.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem jaunākiem par 12 gadiem un kuri sver mazāk par 30 kg. Vosevi lietošana šiem pacientiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Vosevi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar Vosevi. Ja Vosevi lieto ar kādu no šīm zālēm, zāļu iedarbība var būt nepareiza vai var pasliktināties blakusparādības:

- **rifampicīns** un **rifabutīns** (antibiotiski līdzekļi, ko lieto infekciju, tajā skaitā tuberkulozes, ārstēšanai);
- **asinszāli** (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas ārstēšanai);
- **karbamazepīns**, **fenobarbitāls** un **fenitoīns** (zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);

- **rosuvastatīns** (zāles, ko lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni asinīs vai samazinātu noteiktu kardiovaskulāru notikumu risku);
- **dabigatrāns** (zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļus);
- **etinilestradiolu** saturošas zāles, tostarp daudzi kontracepcijas līdzekļi.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:

- **amiodaronu**, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai;
- **rifapentīnu** (antibiotisks līdzeklis, ko lieto infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai);
- **okskarbazepīnu** (zāles, ko lieto epilepsijas un krampju novēršanai);
- **tenofovīra disoproksila fumarātu** vai kādu no zālēm, kas satur tenofovīra disoproksila fumarātu, ko izmanto HIV infekcijas ārstēšanai;
- **atazanavīru, efavirenu** vai **lopinavīru**, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- **digoksīnu**, ko izmanto sirds slimību ārstēšanai;
- **modafinilu**, ko lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- **atorvastatīnu, pravastatīnu** vai **citus statīnus**, ko lieto augsta holesterīna ārstēšanai;
- **ciklosporīnu**, ko lieto imūnsistēmas stiprināšanai.

Vosevi lietošana kopā ar kādām no šīm zālēm var ietekmēt pareizu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Ārsts var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja lietojat zāles, ko izmanto **kuņģa čūlas, dedzināšanas pakrūtē vai skābes atvilkšana** ārstēšanai, jo tās var samazināt velpatasvīra daudzumu Jūsu asinīs. Pie šīm zālēm pieder:
 - antacīdi (piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds vai kalcija karbonāts). Šīs zāles jālieto vismaz 4 stundas pirms vai 4 stundas pēc Vosevi;
 - protonu sūkņa inhibitori (piemēram, omeprazols, lansoprazols, rabeprazols, pantoprazols un esomeprazols). Ja Jums ir nepieciešamas lielas šo zāļu devas, ārsts to vietā var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu;
 - H₂ receptoru antagonisti (piemēram, famotidīns, cimetidīns, nizatidīns vai ranitidīns). Ja Jums ir nepieciešamas lielas šo zāļu devas, ārsts to vietā var Jums nozīmēt citas zāles vai pielāgot jau lietoto zāļu devu.

Šīs zāles var samazināt Vosevi daudzumu asinīs. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts Jums vai nu nozīmēs citas zāles, vai ieteiks kādā veidā un laikā lietot zāles, lai ārstētu kuņģa čūlu, dedzināšanu pakrūtē vai skābes atvilkni.

- **Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**, ja lietojat **varfarīnu vai citas līdzīgas zāles**, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins šķīdināšanai. Jūsu ārsts var biežāk veikt asins analīzes, lai pārbaudītu asins recēšanu.
- C hepatīta ārstēšanas laikā var rasties izmaiņas Jūsu aknu darbībā, kas var ietekmēt citu zāļu iedarbību (piemēram, zāles, kuras lieto imūnsistēmas nomākšanai, u.c.). Ārstam pēc Vosevi terapijas uzsākšanas var būt nepieciešams rūpīgi novērot Jūsu lietotās zāles un pielāgot to devu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vosevi iedarbība grūtniecības laikā nav zināma.

Grūtniecība

Vosevi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Vosevi iedarbība grūtniecības laikā nav zināma.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Vosevi lietošanas laikā. Dažas Vosevi aktīvās vielas var izdalīties cilvēka krūts pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vosevi nevajadzētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai lietot jebkādas instrumentus vai mehānismus.

Vosevi satur laktozi

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir laktozes nepanesība vai citu cukuru nepanesība.** Vosevi satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Vosevi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā Vosevi deva ir **viena 400 mg/100 mg/100 mg tablete vai divas 200 mg/50 mg/50 mg tabletes, lietojamas vienu reizi dienā 8 vai 12 nedēļas.**

Lietojiet Vosevi, kā noteicis ārsts.

Norijiet tableti(-es) veselu(-as) kopā ar uzturu. Nekošļājiet, nesmalciniet un nesadaliet tableti, jo tai ir ļoti rūgta garša.

Nieru darbības traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **nieru darbības traucējumi** vai ja Jums veic **nieru dialīzi**, jo Vosevi nav pārbaudīts pacientiem ar smagām nieru slimībām.

Aknu darbības traucējumi

Vosevi nedrīkst lietot, ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi.

Ja lietojat antacīdu, lietojiet to vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Vosevi.

Ja Jums pēc Vosevi lietošanas ir vemšana, tas var ietekmēt Vosevi daudzumu asinīs. Tas var pavājināt Vosevi darbību.

- Ja Jums ir vemšana **4 stundu laikā** pēc Vosevi lietošanas, ieņemiet vēl vienu devu.
- Ja Jums ir vemšana **vēlāk nekā 4 stundas pēc** Vosevi lietošanas, nākamā deva jālieto ierastajā laikā.

Ja esat lietojis Vosevi vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat pārsniedzis ieteicamo Vosevi devu, Jums var rasties paaugstināts šo zāļu blakusparādību risks (*skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības punktu, lai saņemtu konsultāciju. Ņemiet līdzi tablešu pudeli, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Vosevi

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jūs izlaižat devu, aprēķiniet, cik ilgs laiks ir pagājis kopš pēdējās Vosevi lietošanas reizes.

- **Ja pamanāt to 18 stundu laikā** kopš brīža, kad parasti lietojat Vosevi, lietojiet izlaisto devu, cik drīz vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā.
- **Ja pagājušas vairāk nekā 18 stundas** kopš brīža, kad parasti lietojat Vosevi, nogaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu (divas devas ar nelielu laika atstarpi).

Nepārtrauciet lietot Vosevi

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien ārsts nav devis šādus norādījumus. Ir ļoti svarīgi saņemt pilnu ārstēšanas kursu, lai zāles efektīvi iedarbotos pret C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Pārtrauciet lietot Vosevi un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma) (*retāk sastopamas blakusparādības - var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*);
- plaši izplatīti smagi izsitumi ar ādas lobīšanos, kas var būt kopā ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, čūliņām mutē, acīs un/vai ap dzimumorgāniem (Stīvensa–Džonsona sindroms) (*blakusparādības biežums nav zināms*).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(*var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

- galvassāpes;
- caureja;
- nelabums (slikta dūša).

Bieži sastopamas blakusparādības

(*var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem*):

- sāpes vēderā;
- samazināta apetīte;
- slikta dūša (vemšana);
- sāpes muskuļos (mialģija);
- patoloģijas laboratoriskajos aknu funkciju testos (kopējais bilirubīns);
- izsitumi.

Retāk sastopamas blakusparādības

(*var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*):

- muskuļu spazmas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vosevi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vosevi satur

- **Aktīvās vielas ir** sofosbuvīrs, velpatasvīrs un voksilaprevīrs. Katra apvalkotā tablete satur 400 mg sofosbuvīra, 100 mg velpatasvīra un 100 mg voksilaprevīra vai 200 mg sofosbuvīra, 50 mg velpatasvīra un 50 mg voksilaprevīra.
- **Citas sastāvdaļas ir**
Tabletes kodols:
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, kopovidons, kroskarmelozes nātrija sāls (E468), laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze (E460).

Apvalks:
melns dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs (E172), makrogols (E1521), polivinilspirts (E1203), talks (E553b), titāna dioksīds (E171).

Vosevi ārējais izskats un iepakojums

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg apvalkotās tabletes ir bēšas kapsulas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „3” otrā pusē. Tabletes garums ir 20 mm un platums – 10 mm.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg apvalkotās tabletes ir bēšas ovālas tabletes ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „SVV” otrā pusē. Tabletes garums ir 15 mm un platums – 8 mm.

Tabletes ir iepakotas plastmasas pudelītēs ar bērniem neatveramu vāciņu. Katra pudelīte satur silikagēla mitruma absorbentu (žāvēšanas līdzeklis), kas jātur pudelē, lai palīdzētu pasargāt tabletes. Silikagēla mitruma absorbents ir ievietots atsevišķā paciņā vai kārbīnā, un to nedrīkst norīt.

Pieejams šāds 400 mg/100 mg/100 mg un 200 mg/50 mg/50 mg apvalkoto tablešu iepakojuma lielums:

- ārējais iepakojums, kas satur 1 pudeli ar 28 apvalkotām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu attiecībā uz neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (*Postauthorisation Safety Studies — PASS*) galīgo ziņojumu par iepriekš minētajām zālēm, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Novērošanas pētījums un sistemātisks pārskats/meta analīze neuzrādīja paaugstinātu hepatocelulārās karcinomas recidīva risku pacientiem, kuri tika ārstēti ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem. Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu *PASS* pētījuma saistības tiek uzskatītas par izpildītām, un attiecīgās zāles ir jāsvītro no papildu uzraudzībā esošo zāļu saraksta.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus attiecībā uz *PASS* galīgo ziņojumu, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā ir pamatotas.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem attiecībā uz pētījuma rezultātiem par iepriekš minētajām zālēm, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars šīm zālēm ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus par iepriekš minētajām zālēm.