

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír, 100 mg velpatasvír og 100 mg voxílaprevír.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 111 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg sófosbúvír, 50 mg velpatasvír og 50 mg voxílaprevír.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 55 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplituð hylkislaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni 10 mm x 20 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „3“ á hinni.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Drapplituð sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla af stærðinni 8 mm x 10 mm, ígreipt á annarri hliðinni með „GSI“ og „SVV“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vosevi er ætlað til meðferðar gegn langvinnri lifrabólgu C (HCV) hjá sjúklingum 12 ára og eldri og sem veiga a.m.k. 30 kg (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Vosevi skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með HCV sýkingu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Vosevi hjá sjúklingum 12 ára og eldri og sem veiga a.m.k. 30 kg er ein 400 mg/100 mg/100 mg tafla eða tvær 200 mg/50 mg/50 mg töflur, til inntöku, einu sinni á dag, með mat (sjá kafla 5.2).

Ráðlögð meðferðarlengd fyrir allar HCV arfgerðir koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlögð meðferðarlengd Vosevi fyrir allar HCV arfgerðir hjá sjúklingum 12 ára og eldri og sem veiga a.m.k. 30 kg

Sjúklingahópur*	Lengd meðferðar
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun, án skorpulifur	8 vikur
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun, með tempraða skorpulifur	12 vikur Íhuga má 8 vikur hjá sjúklingum sýktum af arfgerð 3 (sjá kafla 5.1)
Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun án skorpulifrar eða sjúklingar með tempraða skorpulifur	12 vikur

* Í klínískum rannsóknum höfðu sjúklingar, sem áður höfðu fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun, verið útsettir fyrir samtímis lyfjagjöf með einhverju af eftirfarandi lyfjum: daclatasvír, dasabúvír, elbasvír, grazoprevír, ledipasvír, ombitasvír, paritaprevír, sófosbúvír, velpatasvír, voxilaprevír (gefið með sófosbúvíri og velpatasvíri í minna en 12 vikur).

Gleymdur skammtur

Ef skammtur af Vosevi gleymist og er tekinn innan við 18 klst. eftir venjulegan tíma skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka töfluna (töflurnar) eins fljótt og mögulegt er og síðan skulu sjúklingar taka næsta skammt á venjulegum tíma. Hafi meira en 18 klst. liðið skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka næsta skammt af Vosevi á venjulegum tíma. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt af Vosevi.

Sjúklingum skal ráðlagt að ef uppköst verða innan 4 klst. frá skammtatöku eigi að gefa viðbótarskammt af Vosevi. Ef uppköst verða meira en 4 klst. eftir skammtatöku, þarf ekki frekari skammt af Vosevi (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Ekki er ástæða til aðlögunar skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Vosevi hjá sjúklingum með vægt skerta eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og nýrnabilun á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) sem krefst blóðskilunar. Vosevi hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar. Vosevi má nota hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta af Vosevi hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur A). Vosevi er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfssemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Öryggi og verkun Vosevi hjá börnum yngri en 12 ára og sem veiga minna en 30 kg hefur ekki verið staðfest enn sem komið er. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töfluna (töflurnar) í heilu lagi með mat (sjá kafla 5.2). Vegna beiska bragðsins er ekki mælt með að tyggja eða mylja filmuhúðuðu töfluna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis notkun með lyfjum sem eru öflugir P-glykóprótín (P-gp) og/eða öflugir cýtókróm P450 (CYP) virkjar (t.d. karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun með rosuvastatíni eða dabigatran etexílati (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun með lyfjum sem innihalda etínylestradíól eins og samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku eða eða getnaðarvarnarlyf í formi skeiðarhrings (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíódaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við lifrabólgu (HCV) er hafin.

Amíódarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá Vosevi þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef frábending er fyrir notkun þeirra.

Sé samhliða notkun amíódaróns talin nauðsynleg, er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíódaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastarfsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíódarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun Vosevi.

Vara skal alla sjúklinga sem nota eða hafa nýlega notað amíódarón við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita læknisaðstoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Samhliða sýking HCV (lifrabólguveira C)/HBV (lifrabólguveira B)

Engin gögn liggja fyrir um notkun á Vosevi hjá sjúklingum með samhliða HCV/HBV sýkingu. Tilfelli um endurvirkjun HBV, sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið skráð í og eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. HBV skimun ætti að fara fram hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Sjúklingar með samhliða HCV/HBV sýkingu eru í hættu á endurvirkjun HBV og ættu því að vera í eftirliti og meðferð þeirra stýrt samkvæmt nógildandi klínískum leiðbeiningum.

Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m²) og nýrnabilun á lokastigi sem krefst blóðskilunar. Vosevi má nota hjá þessum sjúklingum án skammtaæðlgunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Enga skammtaaðlögun á Vosevi þarf fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (CPT flokkur A). Vosevi er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B eða C) (sjá kafla 5.2).

Lifrarígræðslusjúklingar

Öryggi og verkun Vosevi í meðferð á HCV sýkingu hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu hafa ekki verið metin. Meðferð með Vosevi, í samræmi við ráðlagða skammta (sjá kafla 4.2), ætti að gera í samræmi við mat á áhættu/ávinningi fyrir hvern sjúkling.

Notkun ásamt miðlungs P-gp virkjum eða miðlungs CYP virkjum

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar og/eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. efavírenz, módafíníl, oxkarbazepín eða rifapentín) kunna að draga úr þéttni sófosbúvírs, velpatasvírs og/eða voxílaprevírs í blóðvökva sem leiðir til minnkaðrar meðferðarverkunar Vosevi. Samhliða gjöf slíkra lyfja með Vosevi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Notkun með öflugum OATP1B hemlum

Lyf sem eru öflugir OATP1B hemlar (t.d. cíclósporín) geta verulega aukið plasmastyrk voxílaprevírs, en öryggi þess hefur ekki verið staðfest. Ekki er mælt með samhliða gjöf öflugra OATP1B hemla með Vosevi (sjá kafla 4.5).

Notkun ásamt tilteknum meðferðum gegn HIV retróveirum

Vosevi hefur reynst auka útsetningu fyrir tenófóvíri, einkum þegar það er notað ásamt HIV lyfjameðferð sem felur í sér tenófóvir tvísóproxíl fúmarat og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess (ritonavír eða kóbísistat). Öryggi tenófóvir tvísóproxíl fúmarats þegar það er notað ásamt Vosevi og lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess hefur ekki verið staðfest. Meta þarf hugsanlega áhættu og ávinning í tengslum við samhliða lyfjagjöf með Vosevi ásamt samsettri töflu með föstum skammti sem inniheldur elvitegravír/kóbísistat/emtrícitabín/tenófóvir tvísóproxíl fúmarat eða tenófóvir tvísóproxíl fúmarat sem gefið er samhliða örvuðum HIV próteasahemli (t.d. darunavíri), einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á vanstarfsemi nýrna. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá Vosevi samhliða elvitegravíri/kóbísistati/emtrícitabíni/tenófóvir tvísóproxíl fúmarati eða tenófóvir tvísóproxíl fúmarati og örvuðum HIV próteasahemli með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenófóvíri. Sjá „Samantekt á eiginleikum lyfs“ fyrir tenófóvir tvísóproxíl fúmarat, emtrícitabín/tenófóvir tvísóproxíl fúmarat eða elvitegravír/kóbísistat/emtrícitabín/tenófóvir tvísóproxíl fúmarat hvað varðar ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækinn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

Hjálparefni

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Vosevi inniheldur sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír kunna þær milliverkanir sem hafa greinst með hverju þessara virku efna að koma fram með Vosevi.

Lyfjahvarfafraðilegar milliverkanir

Möguleikar á því að Vosevi hafi áhrif á önnur lyf

Velpatasvír og voxílaprevír eru hemlar á lyfjaflutningsprótínin P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3. Samhliða gjöf Vosevi með lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningsprótína getur aukið útsetningu fyrir slíkum lyfjum. Lyf sem eru næm hvarfefni þessara flutningsprótína og þar sem hækkuð plasmagildi tengjast alvarlegum aukaverkunum eru ekki ráðlögð (sjá töflu 2). Notkun dabigatran etexilats (P-gp hvarfefni) and rosuvastatíns (OATP1B og BCRP hvarfefni) er frábending (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á Vosevi

Sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír eru hvarfefni lyfjaflutningsprótínanna P-gp og BCRP. Velpatasvír og voxílaprevír eru einnig hvarfefni lyfjaferjanna OATP1B1 og OATP1B3. *In vitro* kom fram hæg efnaskiptaumsetning velpatasvírs aðallega fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 og voxílaprevírs aðallega fyrir tilstilli CYP3A4.

Lyf sem geta minnkað útsetningu fyrir Vosevi í plasma

Lyf sem eru öflugir P-gp virkjar og/eða öflugir CYP2B6, CYP2C8 eða CYP3A4 virkjar (t.d. karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtoín, rifampicín, rifabútín og jóhannesarjurt) kunna að draga verulega úr styrk sófosbúvírs, velpatasvírs og voxílaprevírs í plasma sem leiðir til minnkaðrar meðferðarverkur Vosevi. Notkun slíkra lyfja með Vosevi er frábending (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

Lyf sem eru miðlungi öflugir P-gp virkjar og/eða miðlungi öflugir CYP virkjar (t.d. efavírenz, módafíníl, oxkarbazepín eða rifapetín) kunna að draga úr þéttni sófosbúvírs, velpatasvírs og/eða voxílaprevírs í plasma sem leiðir til minnkaðrar verkur Vosevi. Samtímis lyfjagjöf slíkra lyfja með Vosevi er frábending (sjá kafla 4.4 og töflu 2).

Lyf sem geta aukið útsetningu fyrir Vosevi í plasma

Samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem hamla P-gp eða BCRP kunna að auka þéttni sófosbúvírs, velpatasvírs eða voxílaprevírs í plasma. Lyf sem hamla OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 eða CYP3A4 kunna að auka plasmastyrk velpatasvírs eða voxílaprevírs. Notkun öflugra hemla á OATP1B (t.d. cíclósporín) með Vosevi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4. og töflu 2). Ekki er gert ráð fyrir klínískt marktækum lyfjamilliverkunum við Vosevi fyrir tilstilli P-gp, BCRP og CYP hemlum. Gefa má Vosevi samhliða P-gp, BCRP og CYP hemlum.

Lyfjhrifafræðilegar milliverkanir

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamín blokkum

Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með INR (international normalised ratio) gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Vosevi stendur.

Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA) á lyf sem umbrotna í lifur

Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kann að hafa áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna í lifur (t.d. ónæmisbælandi lyfja eins og calcineurin hemla), sem tengist úthreinsun HCV veira.

Sjúklingar sem fá meðferð með lyfjum sem innihalda etínýl estradíól

Samtímis notkun með lyfjum sem innihalda etínýl estradíól geta aukið hættu á hækkun alanín amínótransferasa (ALT) og er frábending (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

Milliverkanir Vosevi og annarra lyfja

Tafla 2 sýnir lista yfir viðurkenndar eða hugsanlega klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir (þar sem 90% öryggismörk [CI] hlutfalls margfeldis meðaltals minnstu fervika [GLSM] voru innan við „↔“, ofan við „↑“ eða neðan við „↓“ fyrirfram ákveðin milliverkanamörk). Lyfjamilliverkanir sem lýst er byggja á rannsóknum sem voru ýmist gerðar á sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri, eða stökum virku efnum þess, eða eru fyrirsjáanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram með Vosevi. Ekki kemur allt fram í töflunni.

Tafla 2: Milliverkanir milli Vosevi og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhlutfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
SÝRUBINDANDI LYF					
<i>Magasýrulyf</i>					
t.d. ál- eða magnesíumhýdroxíð; kalsíumkarbónat (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír				Mælt er með því að 4 klst. líði milli töku sýrubindandi lyfja og Vosevi.
<i>H₂-viðtakablokkar</i>					
Famótídín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur) ^c Famótídín skammtur gefinn á sama tíma og Vosevi Kímetídín ^d Nízatídín ^d Ranitídín ^d (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↔	↔		H ₂ -viðtakablokka má gefa á sama tíma með eða aðgreint frá Vosevi í skammti sem ekki er stærri en skammtar sem samsvara famótídín 40 mg sem gefið er tvisvar á dag.
	Velpatasvír	↔	↔		
	Voxílaprevír	↔	↔		
Famótídín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur) ^c Famótídín skammtað 12 klst. á undan Vosevi (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔		
	Voxílaprevír	↔	↔		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Prótónpumpu-hemlar</i>					
Ómeprazol (20 mg einu sinni á dag) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur) ^c Ómeprazol skammtað 2 klst. á undan Vosevi Lansoprazól ^d Rabeprazól ^d Pantóprazol ^d Esómeprazol ^d (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Prótónpumpu-hemlar má gefa með Vosevi í skammti sem ekki er stærri en skammtar sem samsvara ómeprazol 20 mg.
	Velpatasvír	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxílaprevír	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Ómeprazol (20 mg einu sinni á dag) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur) ^c Ómeprazol skammtað 4 klst. á eftir Vosevi (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	<i>Fram komið:</i> Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxílaprevír	↔	↔		
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM					
Amíóðarón	Áhrif á þéttni amíóðaróns, voxílaprevírs, velpatasvírs og sófosbúvírs ekki þekkt.				Samhliða lyfjagjöf amíóðaróns með sófosbúvír-meðferðaráætlunum getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Notist eingöngu ef ekki er völ á öðru. Mælt er með nánu eftirliti ef lyfið er gefið með Vosevi (sjá kafla 4.4 og 4.8).
Dígoxín	Milliverkun einungis rannsökuð með Velpatasvír. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↔ Voxílaprevír				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með dígoxíni getur aukið þéttni dígoxíns. Gæta skal varúðar og mælt með eftirliti með þéttni dígoxíns í meðferð.
Dígoxín (0,25 mg stakur skammtur) ^e + velpatasvír (100 mg stakur skammtur) (Hemlun P-gp)	Áhrif á celpatasvír útsetningu-ekki rannsakað. <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír				
	<i>Fram komið:</i> Dígoxín	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
BLÓÐÞYNNINGARLYF					
Dabigatran etexilat (75 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur) + voxilaprevír (100 mg stakur skammtur) ^f (Hemlun P-gp)	Áhrif á þéttni sófosbúvírs, velpatasvírs og voxilaprevírs hafa ekki verið rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír ↔ Voxilaprevír <i>Fram komið:</i> Dabigatran				Notkun Vosevi með dabigatran etexilati er frábending (sjá kafla 4.3).
	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)			
Edoxaban (Hemlun OATP1B1)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↑ Edoxaban (virkt umbrotsefni) ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír ↔ Voxilaprevír				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með edoxabani er ekki ráðlögð. Ef notkun beins Xa hemil er talin nauðsynleg, má íhuga notkun apixabans eða rivaroxabans.
K-vítamín blokkar (Lifrarstafsemi breytist meðan á meðferð með Vosevi stendur).	Milliverkun ekki rannsökuð.				Mælt er með öflugum eftirliti með INR þegar Vosevi er gefið samhliða öllum K-vítamín blokkum.
KRAMPASTILLANDI LYF					
Fenýtóín Fenóbarbítal (Virkjun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↓ Voxilaprevír				Notkun Vosevi með fenóbarbítali og fenýtóíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Karbamazepín (Virkjun P-gp og CYP ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Velpatasvír ↓ Voxilaprevír <i>Fram komið:</i> Sófosbúvír				Notkun Vosevi með karbamazepíni er frábending (sjá kafla 4.3).
	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)			

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhutfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
SVEPPALYF					
Ketókónazól (Hemlun á P-gp og CYP3A)	Milliverkun eingöngu rannsökuð með velpatasvíri. Áætlun: ↔ Sófosbúvír ↑ Voxílaprevír				Hvorki þarf skammtaaðlögun fyrir Vosevi né ketókónazól.
Ketókónazól (200 mg tvisvar á dag) + velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^f	Áhrif á ketókónazól útsetningu ekki rannsökuð. Áætlun: ↔ Ketókónazól				
Itrakónazól ^d Pósakónazól ^d Isavukónazól ^d (Hemlun á P-gp og CYP3A)	Fram komið: Velpatasvír	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		Engin skammtaaðlögun Vosevi eða vorikónazóls er nauðsynleg.
Vorikónazól (Hemlun á CYP3A)	Milliverkun eingöngu rannsökuð með Voxílaprevír. Áætlun: ↔ Sófosbúvír ↑ Velpatasvír				
Vorikónazól (200 mg tvisvar á dag) + voxílaprevír (100 mg stakur skammtur) ^f	Fram komið: Voxílaprevír	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		
MÝKÓBAKTERÍULYF					
Rifampisín (stakur skammtur) (Hemlun á OATP1B)	Milliverkun eingöngu rannsökuð með velpatasvíri og voxílaprevír. Áætlun: ↔ Rifampisín ↔ Sófosbúvír				Vosevi er frábending með rifampisíni (sjá kafla 4.3).
Rifampisín (600 mg stakur skammtur) + velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^f	Fram komið: Velpatasvír	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampisín (600 mg stakur skammtur) + voxílaprevír (100 mg stakur skammtur) ^f	Voxílaprevír	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampisín (margir skammtar) (Virkið P-gp og CYP-ensíma)	Áhrif á rifampisín útsetningu ekki rannsökuð. Áætlun: ↔ Rifampisín				
Rifampisín (600 mg einu sinni á dag) + sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^f	Kannað: Sófosbúvír	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampisín (600 mg einu sinni á dag) + velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^f	Velpatasvír	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampisín (600 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg stakur skammtur) ^f	Voxílaprevír	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhutfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rifabútín (VirkJun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Velpatasvír ↓ Voxílaprevír <i>Kom fram:</i> Sófösbúvír				Notkun Vosevi með rifabútíni er frábending (sjá kafla 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentín (VirkJun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófösbúvír ↓ Velpatasvír ↓ Voxílaprevír				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með rifapentíni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
HIV VEIRULYF: BAKRITAHEMLAR					
Tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (Hemlun á P-gp)	Sýnt hefur verið fram á að Vosevi eykur tenófóvír útsetningu (P-gp hemlun). Tenófóvír útsetning (AUC og C _{max}) eykst sem nemur um 40% í samhliða meðferð með Vosevi og darunavír + ritonavír + tenófóvír tvísóproxíl fúmarat/emtrícitabín. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá tenófóvír tvísóproxíl fúmarat og Vosevi samtímis vegna aukaverkana sem tengjast tenófóvír tvísóproxíl fúmarati. Sjá ráðleggingar um eftirlit með nýrnastarfsemi í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem inniheldur tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (sjá kafla 4.4).				
Efavírenz/emtrícitabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (600/200/300 mg einu sinni á dag) ^g + sófösbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{f, h} (VirkJun CYP-ensíma)	Milliverkun einungis rannsökuð með sófösbúvír/velpatasvíri <i>Áætluð:</i> ↓ Voxílaprevír <i>Kom fram:</i> Efavírenz ↔ ↔ ↔ Sófösbúvír ↑ 1,38 (1,14; 1,67) Velpatasvír ↓ 0,53 (0,43; 0,64)				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með efavírenz/emtrícitabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
		↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)		
Emtrícitabín/rilpivírín/tenófóvír alafenamíð (200/25/25 mg einu sinni á dag) ⁱ + sófösbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag) ^f	<i>Kom fram:</i> Rilpivírín ↔ ↔ ↔ Sófösbúvír ↔ ↔ Velpatasvír ↔ ↔ ↔ Voxílaprevír ↔ ↔ ↔				Engin skammtaaðlögun Vosevi eða emtrícitabíns/rilpivíríns/tenófóvír alafenamíðs er nauðsynleg.

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
HIV VEIRULYF: HIV PRÓTEASA HEMLAR					
Atazanavír örvað með ritonavír (300 + 100 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur) ^f (Hemlun á OATP1B, P-gp og CYP3A)	Áhrif á atazanavír og ritonavír útsetningu ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Atazanavír ↔ Ritonavír				Gert er ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf Vosevi með atazanavíri auki þéttni voxílaprevírs. Samhliða lyfjagjöf Vosevi í meðferðaráætlunum sem innihalda atazanavír er ekki ráðlögð.
	<i>Kom fram:</i> Sófosbúvír	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvír	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voxílaprevír	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		
Darunavír örvað með ritonavír (800 + 100 mg einu sinni á dag) + emtrícitabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (200/300 mg einu sinni á dag) ^j + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag) ^f (Hemlun á OATP1B, P-gp, og CYP3A)	<i>Kom fram:</i> Darunavír	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Engin skammtaaðlögun Vosevi, darunavír (ritonavír örvað) eða emtrícitabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarats er nauðsynleg.
	Ritonavír	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sófosbúvír	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
	Voxílaprevír	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavír (Hemlun á OATP1B)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Lopinavír ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír ↑ Voxílaprevír				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með lyfjameðferð sem inniheldur lopinavír er ekki ráðlögð.
HIV VEIRULYF: INTEGRASA HEMLAR					
Raltegravír (400 mg tvísvar á dag) ^k + emtrícitabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (200/300 mg einu sinni á dag) ^j + sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^{f, h}	Milliverkun einungis rannsökuð með sófosbúvír/velpatasvír <i>Áætluð:</i> ↔ Voxílaprevír				Engin skammtaaðlögun Vosevi, raltegravír eða emtrícitabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat er nauðsynleg.
	<i>Kannað:</i> Raltegravír	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegravír/kóbisistat/emtrícitabín/tenófóvír alafenamíð fúmarat (150/150/200/10 mg einu sinni á dag) ^l + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag) ^f (Hemlun á OATP1B, P-gp/BCRP og CYP3A)	<i>Kom fram:</i> Elvitegravír	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Engin skammtaaðlögun á Vosevi eða elvitegravír/kóbisistat/emtrícitabín/tenófóvír alafenamíð fúmarat er nauðsynleg.
	Kóbisistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenófóvír	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sófosbúvír	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voxílaprevír	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegravír (50 mg einu sinni á dag) + sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^h	Milliverkun einungis rannsókuð með sófosbúvír/velpatasvír <i>Áætluð:</i> ↔ Voxílaprevír				Engin skammtaaðlögun Vosevi eða dolutegravírs er nauðsynleg.
	<i>Kannað:</i> Dolutegravír	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
JURTAFAÐUBÓTAREFNI					
Jóhannesarjurt (Virkjun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsókuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↓ Voxílaprevír				Vosevi er frábending með jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA REDÚKTASA HEMLAR					
Atorvastatín	Milliverkun einungis rannsókuð með sófosbúvír/velpatasvír <i>Áætluð:</i> ↔ Voxílaprevír				Atorvastatín má gefa með Vosevi í skammti sem ekki er stærri en atorvastatín 20 mg.
Atorvastatín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag) ^f	<i>Kom fram:</i> atorvastatín	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatín	Áhrif á sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír ekki rannsökuð. <i>Áætlun:</i> ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír				Notkun Vosevi með rosuvastatíni er frábending (sjá kafla 4.3).
Rosuvastatín (10 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag) ^f (Hemlun á OATP1B og BCRP)	<i>Kom fram:</i> Rosuvastatín	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatín	Áhrif á sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír ekki rannsökuð. <i>Áætlun:</i> ↔ Sófosbúvír ↔ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír				Pravastatín má gefa með Vosevi í skammti sem ekki er stærri pravastatín 40 mg.
Pravastatín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag) ^f (Hemlun á OATP1B)	<i>Kom fram:</i> Pravastatín	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Önnur statín (Hemlun á OATP1B)	Áhrif á fluvastatín, lovastatín, pitavastatín og simvastatín ekki rannsökuð.				Ekki er hægt að útiloka milliverkanir við aðra HMG-CoA redúktasahemla. Samhliða lyfjagjöf með Vosevi er ekki ráðlögð.
ÁVANABINDANDI VERKJALYF					
Metadón	Milliverkun einungis rannsökuð með sófosbúvír <i>Áætlun:</i> ↔ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír				Engin skammtaaðlögun Vosevi eða metadóns er nauðsynleg.
Metadón (Metadón viðhaldsmeðferð [30 til 130 mg á dag]) + sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag) ^f	<i>Kom fram:</i> R-metadón	↔	↔	↔	
	S-metadón	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftfall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF					
Cíclósporín (600 mg stakur skammtur) ^f + sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^e (Hemlun á OATP1B eða P-gp eða BCRP)	<i>Kom fram:</i> Cíclósporín	↔	↔		Samhliða lyfjagjöf Vosevi með cíclósporín er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
	Sófosbúvír	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Cíclósporín (600 mg stakur skammtur) ^e + velpatasvír (100 mg stakur skammtur) ^f	Cíclósporín	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvír	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
	Cíclósporín (600 mg stakur skammtur) ^e + voxílaprevír (100 mg stakur skammtur) ^f	Cíclósporín	↔	↔	
	Voxílaprevír	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
	Takrólímus	Áhrif á velpatasvír eða voxílaprevír útsögn ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír			Engin skammtaaðlögun Vosevi eða takrólímus er nauðsynleg við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náð eftirlit með lyfjagjöfni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun takrólímus.
Takrólímus (5 mg stakur skammtur) ^e + sófosbúvír (400 mg stakur skammtur) ^f	<i>Kom fram:</i> Takrólímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sófosbúvír	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU					
Norgestimat/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinýl estradíól 0,025 mg) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag) ^f	<i>Kom fram:</i> Norelgestomín	↔	↔	↔	Samhliða lyfjagjöf Vosevi með lyfjum sem innihalda etinýl estradíól er frábending (sjá kafla 4.3). Íhuga skal að skipta yfir í aðra getnaðarvörn (t.d. getnaðarvarnarlyf sem inniheldur aðeins prógestín eða getnaðarvarnarlyf sem innihalda ekki hormón).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinýl estradíól	↔	↔	↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhluftall (90% öryggismörk) ^{a,b}				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C _{max}	AUC	C _{min}	
ÖRVANDI LYF					
Modafiníl (Virktjun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Modafiníl ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↓ Voxílaprevír				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með modafiníli er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

- Meðalhluftall (90% CI) af samhliða lyfjagjöf í lyfjahvarfa-rannsókn á lyfi einu sér eða í samsetningu. Engin áhrif = 1,00.
- Allar rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum.
- Skortur á lyfjahvarfafraðilegri milliverkun við lægri mörk 70%.
- Þetta eru lyf innan flokks þar sem spá mætti svipuðum aukaverkunum.
- Lífjafngildis-/jafngildismörk 80-125%.
- Skortur á lyfjahvarfafraðilegri milliverkun á bilinu 70-143%.
- Gefið sem efavírenz, emtricitabín og tenófóvír DF samsetningu með föstum skammti.
- Gefið sem sófosbúvír, velpatasvír samsetningu með föstum skammti.
- Gefið sem emtricitabín, rilpivírín og tenófóvír alafenamíð samsetningu með föstum skammti.
- Gefið sem emtricitabín, tenófóvír tvisóproxíl fúmarat samsetningu með föstum skammti
- Skortur á lyfjahvarfafraðilegri milliverkun á bilinu 50-200%.
- Gefið sem elvitegravír, kóbísístat, emtricitabín og tenófóvír alafenamíð samsetningu með föstum skammti.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin eða takmörkuð gögn (innan við 300 niðurstöður þungana) liggja fyrir um notkun sófosbúvírs, velpatasvírs, voxílaprevírs eða Vosevi á meðgöngu.

Sófosbúvír

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki hefur tekist að meta fyllilega útsetningarmörk sem fram komu með sófosbúvíri hjá rottum í hlutfalli við útsetningu manna fyrir ráðlögðum klínískum skammti (sjá kafla 5.3).

Velpatasvír

Dýrarannsóknir hafa sýnt möguleg tengsl við eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Voxílaprevír

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis er ráðlagt að nota ekki Vosevi á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sófosbúvír, umbrotsefni sófosbúvírs, velpatasvírs eða voxílaprevírs skiljast út í brjóstmjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að velpatasvír og umbrotsefni sófosbúvírs skiljast út í mjólk. Þegar það var gefið mjólkandi rottum, mældist voxílaprevír í blóðvökva unga á spena.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Þess vegna eiga konur sem hafa barn á brjósti ekki að nota Vosevi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um menn, hvað varðar áhrif Vosevi á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa sófosbúvírs, velpatasvírs eða voxílaprevírs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vosevi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð varanlega vegna aukaverkana 0,1 % hjá sjúklingum sem fengu sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír í 8 vikur. Engir sjúklingar sem fengu meðferð með sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír í 12 vikur hættu meðferð endanlega vegna aukaverkana í 2. og 3. stigs klínísku lykilrannsóknunum.

Samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum fyrir Vosevi er byggt á öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Allar aukaverkanirnar koma fram í töflu 3. Aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3: Neikvæð lyfjasvörun skilgreind með Vosevi

Tíðni	Neikvæð lyfjasvörun
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar	niðurgangur, ógleði
Algengar	verkur í kviðarholi, minnkuð martarlyst, uppköst
<i>Húð og undurhúð:</i>	
Algengar	útbrot
Sjaldgæfar	ofsabjúgur ^a
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	
Algengar	vöðvaverkur
Sjaldgæfar	vöðvakrampar
<i>Rannsóknarniðurstöður:</i>	
Algengar	aukning á heildargallrauða

a. Aukaverkanir sem komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda sófosbúvír/velpatasvír

Börn

Öryggismat Vosevi hjá börnum 12 ára og eldri er byggt á upplýsingum frá 21 sjúklingi sem ekki hafði fengið veirulyf með beina verkun með HCV sýkingu arfgerð 1, 2, 3 eða 4 (án skorpulífur) sem fengu meðferð með Vosevi í 8 vikur í 2. stigs, opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1175). Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við þær sem sáust í klínískum rannsóknum með Vosevi hjá fullorðnum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hjartsláttartruflanir

Tilvik um alvarlegan hægtakt og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sófosbúvír meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíóðaróni og/eða öðrum lyfjum sem minnka hjartsláttarhraða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Húðsjúkdómar

Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

Heildargallrauði

Í 3.stigs rannsóknum sást að heildargallrauði var minni en eða jafn og 1,5 x ULN hjá 4% sjúklinga án skorpulifur og 10% sjúklinga með tempraða skorpulifur, vegna hemlunar á OATP1B1 og OATP1B3 fyrir tilstilli voxílaprevírs. Heildarmagn gallrauða minnkaði þegar meðferð með Vosevi lauk.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi sófosbúvírs í fastri skammtasamsetningu með ledipasvíri eða velpatasvíri hefur verið rannsakað hjá 154 sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar (rannsókn 4062 og rannsókn 4063). Við þessar aðstæður er útsetning fyrir sófosbúvír umbrotsefninu GS-331007 aukin 20-falt og er hærri en þéttni þar sem aukaverkanir hafa komið fram í forklínískum rannsóknum. Þetta takmarkaða klíniska öryggisgagnasafn sýndi ekki greinilega hækkun á tíðni aukaverkana og dauðsfalla miðað við það sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Stærstu skráðu skammtarnir voru stakur 1.200 mg skammtur af sófosbúvíri, stakur 500 mg skammtur af velpatasvíri og stakur 900 mg skammtur af voxílaprevíri. Í rannsóknum á heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum varð ekki vart neinna óæskilegra áhrifa við framangreinda skammta af sófosbúvíri og velpatasvíri og aukaverkanir voru af svipaðri tíðni og alvarleika og tilkynnt var um í hópunum sem fengu lyfleysu. Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu 900 mg af voxílaprevíri voru niðurgangur (34%), ógleði (17%) og höfuðverkur (9%).

Ekki er til neitt sérstakt mótefni gegn ofskömmun Vosevi. Ef ofskömmun verður þarf að fylgjast með hvort fram koma merki um eiturvekanir hjá sjúklingi. Meðferð vegna ofskömmunar Vosevi felst í almennum stuðningsaðgerðum eins og eftirliti með lífsmörkum, sem og klínísku ástandi sjúklingsins. Með blóðskilun er hægt að fjarlægja megin umbrotsefni sófosbúvírs, GS-331007, á árangursríkan hátt, með 53% útdráttarhlutfalli. Ólíklegt er að blóðskilun fjarlægji velpatasvír eða voxílaprevír að miklu leyti þar sem velpatasvír og voxílaprevír bindast að verulegu leyti prótínum í blóðvökva.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AP56

Verkunarháttur

Sófosbúvír er hemill á HCV NS5B RNA-háð RNA liðunarensím (polymerase) hjá öllum arfgerðum, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er nukleótíð-forlyf sem umbrotnar í frumum og myndar lyfjafraðilega virka hliðstæðu úridínþrífosfats (GS-461203), sem getur innlimast í HCV RNA fyrir tilstilli NS5B liðunarensíms og stöðvað keðjuna. Í lífefnafræðilegri rannsókn hamlaði GS-461203

virgni pólýmerasa raðbrigða NS5B hjá HCV arfgerð 1b, 2a, 3a og 4a. GS-461203 virkar ekki sem hemill hvorki á DNA manna né RNA liðunarensím og er heldur ekki hemill fyrir RNA liðunarensím hvatbera.

Velpatasvír er HCV hemill á HCV NS5A prótínið hjá öllum arfgerðum, sem er nauðsynlegt fyrir veirufjölgun.

Voxílaprevír er hemill á HCV NS3/4A próteasa hjá öllum arfgerðum. Voxílaprevír er ósamgildur, bakritahemill á NS3/4A próteasa.

Virgni gegn veirum

Í töflu 4 kemur fram 50% hrifstýrkur (EC_{50}) sófosbúvírs, velpatasvírs og voxílaprevírs gegn eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða blendingseftirmyndunareiningum (chimeric replicons) sem kóða fyrir NS5B, NS5A og NS3 próteasaraðir úr rannsóknarstofustofnum. Í töflu 5 koma fram EC_{50} gildi sófosbúvírs, velpatasvírs og voxílaprevírs gegn klínískum stofnum.

Tafla 4: Virgni sófosbúvírs, velpatasvírs og voxílaprevírs gegn eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða rannsóknarstofu blendingseftirmyndunareiningum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Sófosbúvír EC_{50} , nM ^a	Velpatasvír EC_{50} , nM ^a	Voxílaprevír 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 = Liggur ekki fyrir

- Meðalgildi margra tilrauna á sömu rannsóknarstofu-eftirmyndunareiningu.
- Stöðugar 1b blendingseftirmyndunareiningar sem bera NS5B gen af arfgerð 2b, 5a eða 6a voru notaðar við prófunina.
- Gögn frá ýmsum stofnum með NS5A eftirmyndunareiningum í fullri lengd eða NS5A blendingseftirmyndunareiningum flytja NS5A gen í fullri lengd sem innihalda L31 eða M31 erfðabreytileika.
- Gögn frá NS5A blendingseftirmyndunareiningum sem flytja NS5A aínósýrur 9-184.
- Stöðugar frumulínur sem sýna Renilla lúsiferasa eftirmyndunareiningar.
- Gögn fengin í skammtíma innleiðingu eftirmyndareininga.

Tafla 5: Virgni sófosbúvírs, velpatasvírs og voxílaprevírs gegn skammtíma-eftirmyndunareiningum sem innihalda NS5A, NS5B eða NS3 próteasa úr klínískum stofnum

Arfgerð eftirmyndunareininga	Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5B úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5A úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS3 próteasa úr klínískum stofnum	
	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC_{50} sófosbúvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC_{50} velpatasvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC_{50} voxílaprevírs, nM (bil)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)	58	0,59 (0,14-19,16)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)	29	0,50 (0,19-2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)

Arfgerð eftir-myndunar-eininga	Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5B úr klíniskum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5A úr klíniskum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS3 próteasa úr klíniskum stofnum	
	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ sófosbúvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ velpatasvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC ₅₀ voxílaprevírs, nM (bil)
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 = Liggur ekki fyrir

Það að 40% mannafermis væri til staðar hafði engin áhrif á virkni sófosbúvírs gegn HCV en dró úr virkni velpatasvírs og voxílaprevír gegn HCV 13- og 6,8 falt, í hvoru tilviki, gegn HCV arfgerðar 1a eftirmyndunareiningum.

Ónæmi

Við frumuræktun

Fyrir sófosbúvír, var notað S282T í stað NS5B hjá arfgerðar 1-6 eftirmyndunareiningum og tengdist 2-til 18-falt minnkuðu næmi fyrir sófosbúvíri.

Fyrir velpatasvír í arfgerð 1-6 eftirmyndunareiningum, voru ónæmistengdu skiptihvörfin sem valin voru fyrir 2 eða fleiri arfgerðir L31I/V og Y93H. Staðmiðuðu framköllun stökkbreytinga NS5A ónæmistengdum breytum (RAV) sýndu að skiptihvörf sem ollu > 100-faldri lækkun hvað varðar næmi gagnvart velpatasvíri eru M28G, A92K og Y93H/N/R/W í arfgerð 1a, A92K í arfgerð 1b, C92T og Y93H/N í arfgerð 2b, Y93H í arfgerð 3 og L31V og P32A/L/Q/R í arfgerð 6. Engin einstök RAV sem prófuð voru fyrir arfgerðirnar 2a, 4a eða 5a ollu > 100-faldri lækkun í næmi fyrir velpatasvír.

Fyrir voxílaprevír í arfgerð 1-6 eftirmyndunareiningum, voru ónæmistengdu skiptihvörfin sem valin voru hjá 2 eða fleiri arfgerðum Q41H, A156V/T/L og D168E/H/Y. Staðmiðuð framköllun stökkbreytinga þekktra NS3 RAV sýndi að skiptihvörfin sem gáfu > 100-falda minnkun á næmi fyrir voxílaprevíri eru A156V, A156T eða A156L í arfgerðum 1a, 1b, 2a, 3a og 4. Engin einstök RAV sem prófuð voru í arfgerðum 2b, 5a eða 6a gáfu > 100-falda minnkun á næmi fyrir voxílaprevír.

Fyrir bæði velpatasvír og voxílaprevír, sýndu samsetningar af RAV oft meiri minnkun á næmi en einstök RAV.

Krossónæmi í frumuræktun

Voxílaprevír er virkt *in vitro* gegn flestum NS3 RAV sem miðla ónæmi fyrir fyrstu kynslóðar NS3/4A próteasa-hemlum. Að auki er velpatasvír virkt *in vitro* gegn flestum NS5A RAV sem miðla ónæmi fyrir ledipasvíri og daclatasvíri. Sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír höfðu fulla virkni gegn skiptihvörfum sem tengdust ónæmi fyrir öðrum gerðum af veirulyfjum með beina verkun með aðra verkunarhætti, t.d. hafði voxílaprevír fulla virkni gegn ónæmistengdum breytum NS5A og NS5B NI.

Í klínískum rannsóknum

Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun

Af 263 sjúklingum sem höfðu áður fengið NS5A hemla og fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri í 12 vikur í POLARIS-1 (sjá töflu 10), náðu 7 af 263 (3%) sjúklingum (2 með arfgerð 1, 4 með arfgerð 3, og 1 með arfgerð 4) ekki viðvarandi veirufraðilegri

svörun (SVR12) og uppfylltu skilyrði um ónæmisgreiningu; 6 fengu bakslag og 1 sýndi veirufræðilegan bata með lyfjahvarfagögn sem benda til að sjúklingur hafi ekki haldið meðferð. Sjúklingurinn með arfgerð 1a og veirufræðilegan bata þróaði NS5A RAV L31M og Y93H. Einn sjúklingur með arfgerð 4d sem fékk bakslag þróaði NS5A RAV Y93H. Engin NS3, NS5A, eða NS5B núkleósíða-hemla (NI) RAV komu fram hjá 5 sjúklingum sem fengu bakslag.

Af 182 sjúklingum sem höfðu áður fengið veirulyf með beina verkun og fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri í 12 vikur í POLARIS-4 (sjá töflu 11), fékk 1 af 182 (1%) sjúklingum bakslag og uppfyllti skilyrði um ónæmisgreiningu. Engin NS3, NS5A, eða NS5B NI RAV komu fram hjá þessum sjúklingi sem var sýktur af arfgerð 1a HCV.

Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun
Í POLARIS-2 sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír 8-vikna meðferðarhópi (sjá töflu 12), voru alls 21 af 501 (4%) sjúklingum (16 með arfgerð 1, 2 með arfgerð 2, 2 með arfgerð 4, og 1 með arfgerð 5) sem uppfyllti skilyrði um ónæmisgreiningu vegna bakslags. Af þessum 21 sjúklingi, var 1 sjúklingur með veiru með byrjandi NS5A RAV Q30R og L31M við brest. Engin NS3 og NS5B NI RAV komu fram í neinum þessara 21 sjúklinga við brest. Í sófosbúvír/velpatasvír 12-vikna meðferðarhópnum, uppfylltu 3 af 440 (1%) sjúklingum (2 með arfgerð 1, 1 með arfgerð 4) skilyrði um ónæmisgreiningu vegna bakslags. Af þessum 3 sjúklingum var 1 sjúklingur (33%) með veiru með byrjandi NS5A RAV Y93N við brest. Engin NS3 og NS5B NI RAV komu fram í neinum þessara 3 sjúklinga.

Í POLARIS-3 sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír 8-vikna meðferðarhópi (sjá töflu 14), uppfylltu 2 af 110 (2%) sjúklingum (arfgerð 3) skilyrði um ónæmisgreiningu vegna bakslags. Engin NS3, NS5A eða NS5B NI RAV komu fram hjá hvorugum þessara sjúklinga. Í sófosbúvír/velpatasvír 12-vikna meðferðarhópnum uppfylltu 2 af 109 (2%) sjúklingum skilyrði um ónæmisgreiningu vegna veirufræðilegs brests. Báðir þessir sjúklingar voru með veiru með byrjandi NS5A RAV Y93H við brest. Engin NS3 eða NS5B NI RAV komu fram í neinum þessara sjúklinga.

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunnildi meðferðararangurs

Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun
Greiningar voru framkvæmdar til þess að kanna tengsl milli NS3 við grunnildi og NS5A RAV og meðferðararangurs hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun og fengu sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír í 12 vikur í POLARIS-1 og POLARIS-4. Þetta er sýnt í töflu 6.

Tafla 6: SVR12 eftir rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun, með eða án NS3 eða NS5A RAV við grunnildi

	sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír 12 vikur	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Engin NS3 eða NS5A RAV	98% (42/43)	99% (85/86)
Einhver NS3 eða NS5A RAV	97% (199/205)	100% (83/83)
NS3 einungis	100% (9/9)	100% (39/39)
NS5A einungis	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 og NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
RAV ekki ákvörðuð fyrir bæði NS3 og NS5A ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Sjúklingar með NS3 og/eða NS5A genaröðunarbrest.

SVR12 fékkst hjá 18 af 19 (95%) sjúklingum sem höfðu grunnildi NS5B NI RAV í POLARIS-1, að meðtöldum 2 sjúklingum sem höfðu veiru með S282T NS5B NI RAV auk NS5A RAV við grunnildi. Í POLARIS-4 höfðu samtals 14 sjúklingar veiru með NS5B NI RAV við grunnildi og náðu allir SVR12.

Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun
Greiningar fóru fram til að kanna tengsl grunnildis sem var áður til staðar fyrir NS3 og NS5A RAV og meðferðarniðurstöðu fyrir sjúklinga sem ekki höfðu áður hlotið meðferð samkvæmt áætlunum með

veirulyf með beina verkun og fengu sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír í 8 vikur í POLARIS-2 og POLARIS-3. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: SVR12 hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun, með eða án grunnildis NS3 eða NS5A RAV í rannsókn

	sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír 8 vikur	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Hvorki NS3 né NS5A RAV	98% (224/229)	98% (80/82)
Einhver NS3 eða NS5A RAV	94% (234/250)	100% (23/23)
NS3 eingöngu	91% (100/110)	100% (2/2)
NS5A eingöngu	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 og NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
RAV sem ekki voru ákvörðuð fyrir NS3 og NS5A ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Sjúklingar með NS3 og/eða NS5A genaröðunarbrest.

SVR12 náðist hjá öllum 39 sjúklingunum sem höfðu grunnildis NS5B NI RAV í POLARIS-2 og hjá 2 af 3 (67%) sjúklingum í POLARIS-3. Ekki varð vart við NS5B NI RAV S282T hjá neinum sjúklingi í POLARIS-2 og POLARIS-3 rannsóknum. Meðal sjúklinga með arfgerð 1a í POLARIS-2, var SVR12 87% (53/61) fyrir þá sem höfðu Q80K/L/R RAV og 94% (99/105) fyrir þá sem voru án Q80K/L/R RAV.

Rannsókn hjá börnum

NS3, NS5A og NS5B raðir við grunnildi voru fengnar hjá 21 barni á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára sem hafði ekki áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun í 2. stigs rannsókn. Hjá þessum 21 sjúklingi komu fram grunnildi NS3, NS5A og/eða NS5B NI RAV hjá 1, 10 og 3 sjúklingum, í þessari röð. Eftir meðferð með Vosevi í 8 vikur náðist SVR12 hjá öllum 21 sjúklingi, þar með talið öllum sjúklingum sem voru með grunnildi NS3, NS5A og/eða NS5B NI RAV.

Klínísk verkun

Verkun Vosevi (sófosbúvír [SÓF]/velpatasvír [VEL]/voxílaprevír [VOX]) var metin í fjórum 3. stigs rannsóknum, tveimur rannsóknum hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið veirulyf með beina verkun og tveimur rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið veirulyf með beina verkun með arfgerðar 1 til 6 HCV sýkingu, án skorpulífur eða með tempraða skorpulífur, eins og tekið er saman í töflu 8. Lýðfræðilegir og grunnildis eiginleikar eru tilgreindir í töflu 9.

Tafla 8: Rannsóknir gerðar með Vosevi

Rannsókn	Sjúklingahópur	Rannsóknararmar og tímalengd (Fjöldi sjúklinga meðhöndlaður)	Önnur atriði varðandi rannsóknina
POLARIS-1 (slembivalin tvíblind)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið NS5A hemla, GT1-6, með eða án skorpulífur	<ul style="list-style-type: none"> SÓF/VEL/VOX 12 vikur (N=263) Lyfleysa 12 vikur (N=152) 	Lyfleysustýrð rannsókn þar sem sjúklingar með GT1 sýkingu voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX eða lyfleysu í 12 vikur. Sjúklingar með GT2-6 voru skráðir í SÓF/VEL/VOX 12 vikna hópa eingöngu.
POLARIS-4 (opin)	Sjúklingar sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun (sem ekki hafa fengið NS5A hemil), GT1-6, með eða án skorpulífur	<ul style="list-style-type: none"> SÓF/VEL/VOX 12 vikur (N=182) SÓF/VEL 12 vikur (N=151) 	Sjúklingar með GT1-3 sýkingu voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX eða SÓF/VEL í 12 vikur. Sjúklingar með GT4-6 sýkingu voru skráðir í SÓF/VEL/VOX 12 vikna hóp eingöngu.

Rannsókn	Sjúklingahópur	Rannsóknararmar og tímalengd (Fjöldi sjúklinga meðhöndlaður)	Önnur atriði varðandi rannsóknina
POLARIS-2 (opin)	Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun, GT 1, 2, 4, 5 eða 6, með eða án skorpulífur GT 3 án skorpulífur	<ul style="list-style-type: none"> SÓF/VEL/VOX 8 vikur (N=501) SÓF/VEL 12 vikur (N=440) 	Sjúklingar með GT1-4 voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX í 8 vikur eða SÓF/VEL í 12 vikur. Sjúklingar með GT5-6 sýkingu voru skráðir í SÓF/VEL/VOX 8 vikna hóp eingöngu.
POLARIS-3 (opin)	Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun með GT 3 og skorpulífur	<ul style="list-style-type: none"> SÓF/VEL/VOX 8 vikur (N=110) SÓF/VEL 12 vikur (N=109) 	Sjúklingar voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX í 8 vikur eða SÓF/VEL í 12 vikur.

GT: arfgerð; SÓF: sófosbúvir; VEL: velpatasvír; VOX: voxílaprevír

Tafla 9: Lýðfræðilegar niðurstöður og grunnlínu eiginleikar fyrir sjúklinga sem skráðir voru í POLARIS-1, - 2, -3 og -4.

Flokkun sjúklings	Rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun		Rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Aldur (ár) miðgildi (aldursbil)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Karlkyn	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Kynþáttur</i>				
Svartur/Blökkumaður	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Hvítur	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Rómansk-amerískur	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Arfgerð</i>				
Arfgerð 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Arfgerð 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Arfgerð 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Arfgerð 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Arfgerð 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Arfgerð 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Arfgerð 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
HCV RNA ≥ 800,000 a.e./ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Skorpulífur sem veitt er meðferð við	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Staður</i>				
Bandaríkin	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Utan Bandaríkjanna	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

HCV RNA gildi í blóðvökva voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV próf (útgáfu 2.0) með lægri magngreiningarmörk (LLOQ) 15 a.e. á hvern ml. Varanleg veirufræðileg svörun (SVR12) sem skilgreind var sem HCV RNA innan við LLOQ 12 vikum eftir að meðferð var hætt, var megin endapunkturinn við að ákvarða lækningarhlutfall HCV.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun

Fullorðnir einstaklingar sem hafa áður fengið NS5A hemla (POLARIS-1)

Tafla 10 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð fyrir POLARIS-1 rannsóknina. Miðgildi tíma milli fyrri meðferðarþrests veirulyfs með beina verkun og fyrsta skammts af Vosevi hjá sjúklingum í POLARIS-1 rannsókninni var 39 vikur (bil: 11 til 299 vikur). Enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum náði SVR4.

Tafla 10: SVR12 hjá sjúklingum sem höfðu fengið NS5A hemla raðað eftir HCV arfgerð í rannsókn POLARIS-1*

	SÓF/VEL/VOX í 12 vikur (n = 263)								
	Alls (öll 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)	Alls ^b (n = 150)					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>									
Veirufræðilegur brestur í meðferð ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Bakslag ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Annað ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = arfgerð

* Algengustu fyrri NS5A hemlar voru ledípasvír (LDV) (51%), daclatasvír (27%) og ombitasvír (11%).

a. Einn sjúklingur með óákvarðaða arfgerð náði SVR12.

b. Fjórir sjúklingar voru með arfgerðar 1 undirgerðir aðra en arfgerð 1a eða arfgerð 1b; allir 4 sjúklingar náðu SVR12.

c. Lyfthvarfagögn fyrir þann eina sjúkling með veirufræðilegan meðferðarbrest var í samræmi við að meðferð var ekki fylgt.

d. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

e. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Fullorðnir sem höfðu fengið áður veirulyf með beina verkun en ekki fengið NS5A hemla (POLARIS-4)

Tafla 11 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð og veirufræðilegri niðurstöðu í POLARIS-4 rannsókninni.

Miðgildi tíma milli fyrri meðferðarrests með veirulyfi með beina verkun og fyrsta skammtis af Vosevi eða sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum í POLARIS-4 rannsókninni var 76 vikur (bil: 10 til 549 vikur).

Tafla 11: SVR12 eftir HCV arfgerð og veirufræðilegri niðurstöðu í POLARIS-4

	SÓF/VEL/VOX 12 vikur (n = 182)	SÓF/VEL 12 vikur (n = 151)
Heildar SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)
Arfgerð 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Arfgerð 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Arfgerð 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Arfgerð 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Arfgerð 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Arfgerð 4	100% (19/19)	0/0
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>		
Veirufræðilegur brestur í meðferð ^a	0/182	1% (1/151)
Bakslag ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Annað ^c	2% (3/182)	0/151

a. Meirihluti (85%) sjúklinga höfðu áður ekki staðist áætlun með sófosbúvíri.

b. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

c. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun

Fullorðnir sem ekki hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun og arfgerðar 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 HCV sýkingu (POLARIS-2)

Tafla 12 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð og veirufræðilegri niðurstöðu fyrir POLARIS-2 rannsóknina.

Tafla 12: SVR12 eftir HCV-arfgerð og veirufraðilegri niðurstöðu í rannsókn POLARIS-2*

	SÓF/VEL/VOX 8 vikur (n = 501)	SÓF/VEL 12 vikur (n = 440)
Heildar SVR12^a	95% (477/501)	98% (432/440)
Arfgerð 1 ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
Arfgerð 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Arfgerð 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Arfgerð 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Arfgerð 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Arfgerð 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Arfgerð 5	94% (17/18)	0/0
Arfgerð 6	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>		
Veirufraðilegur brestur í meðferð	0/501	0/440
Bakslag ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Annað ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* 23% sjúklinga sem skráðir voru í POLARIS-2 höfðu áður fengið meðferð samkvæmt interferón-grundvallaðri áætlun.

a. Tveir sjúklingar með óákvarðaða arfgerð í SÓF/VEL/VOX hópi náðu SVR12.

b. Tveir sjúklingar höfðu arfgerð 1 undirgerðir aðrar en arfgerð 1a eða arfgerð 1b; báðir sjúklingar náðu SVR12.

c. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA <LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð

d. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufraðilega bælingu.

Meðferð með Vosevi í 8 vikur í POLARIS-2 sýndi ekki fram á að ekki væri minni árangur meðferðar með sófosbúvíri/velpatasvíri í 12 vikur með fyrirfram skilgreindum mörkum við -5%. Munurinn á SVR12 orsakaðist af lægri svörunarhraða hjá sjúklingum með arfgerðar 1a sýkingu og/eða skorpulífur. Hjá sjúklingum með arfgerð 1a án skorpulífur sem fengu meðferð með Vosevi í 8 vikur höfðu eftirfarandi þættir við grunnildi áhrif á útkomuna: BMI \geq 30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B ekki CC, HCV RNA \geq 800.000 a.e./ml. SVR12 var 98% hjá þeim sem voru með tvo eða færri þætti og 81% hjá þeim sem voru með þrjá eða fjóra þætti. Tafla 13 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð og skorpulífur-stöðu fyrir POLARIS-2 rannsóknina.

Tafla 13: SVR12 eftir HCV arfgerð og veirufraðilegri niðurstöðu hjá sjúklingum án skorpulífur eða með skorpulífur sem fengu Vosevi í 8 vikur í rannsókn POLARIS-2

	SÓF/VEL/VOX 8 vikur	
	Án skorpulífur (411/501)	Með skorpulífur (90/501)
Heildar SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)
Arfgerð 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
Arfgerð 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
Arfgerð 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Arfgerð 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Arfgerð 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Arfgerð 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Arfgerð 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Arfgerð 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>		
Veirufraðilegur brestur í meðferð	0/411	0/90
Bakslag ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Annað ^e	< 1% (2/411)	1% (1/90)

a. Tveir sjúklingar með skorpulífur með óákvarðaða arfgerð í SÓF/VEL/VOX hópnun náðu SVR12.

b. Einn sjúklingur án skorpulífur var með arfgerð 1 undirgerð aðra en arfgerð 1a eða arfgerð 1b; sjúklingurinn náði SVR12.

c. SVR12 er 89% í arfgerðar 1a sjúklingum sem skráðir eru á stöðum í Bandaríkjunum og 97% í arfgerðar 1a skráðum á stöðum utan Bandaríkjana.

d. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA <LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð

e. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufraðilega bælingu.

Fullorðnir sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun með arfgerðar 3 HCV sýkingu og tempraða skorpulifur (POLARIS-3)

Tafla 14 sýnir SVR12 og veirufræðilega niðurstöðu fyrir POLARIS-3 rannsóknina.

Tafla 14: SVR12 og veirufræðilega niðurstöðu í rannsókn POLARIS-3 (HCV arfgerð 3 með tempraða skorpulifur)*

	SÓF/VEL/VOX 8 vikur (n = 110)	SÓF/VEL 12 vikur (n = 109)
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Árangur sjúklinga án SVR</i>		
Veirufræðilegur meðferðarrestur í meðferð	0/110	1% (1/109)
Bakslag ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Annað ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* 29% sjúklinga sem voru skráðir í POLARIS-3 höfðu áður hlotið meðferð samkvæmt interferón-grunnáætlun.

a. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA <LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

b. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Fullorðnir sem voru áður meðhöndlaðir með sófosbúvíri/velpatasvíri

Í 12 vikur var Vosevi metið hjá sjúklingum sem voru áður meðhöndlaðir með sófosbúvíri/velpatasvíri. Miðgildistíminn fram að endurmeðferð var 414 dagar (á bilinu 198-1271). Af 31 sjúklingi sem var skráður í rannsóknina voru 74% (23/31) karlkyns, 81% (25/31) voru hvítir, 71% (22/31) höfðu í upphafi líkamsþyngdarstuðul < 30 kg/m², 48% (15/31) voru með tempraða skorpulifur, 58% (18/31) höfðu áður fengið sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír og 42% (13/31) höfðu áður fengið sófosbúvír og velpatasvír. Flestir sjúklingar voru með HCV-sýkingu af arfgerð 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) eða arfgerð 3 (26% (8/31)). Heildartíðni SVR12 var 100% (31/31).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Vosevi fóru fram á 189 sjúklingum, 65 ára og eldri (17% af heildarfjölda sjúklinga í 2. og 3. stigs klínísku rannsóknunum). Svörunarhlutfallið sem fram kom hjá sjúklingum ≥ 65 ára var svipað og hjá sjúklingum < 65 ára í öllum meðferðarhópum.

Börn

Verkun í 8 vikna meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri hjá börnum 12 ára og eldri með HCV sýkingu var metin í 2 stigs, opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1175) hjá 21 sjúklingi sem hafði ekki áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun.

Hjá þeim 21 sjúklingi sem fékk meðferð var miðgildi aldurs 14 ár (bil: 12-16); 62% sjúklinga voru kvenkyns; 76% voru hvítir, 5% voru svartir og 10% voru asískir; 10% voru rómansk-amerískir. Meðalþyngd var 54 kg (bil: 38-86 kg); meðal líkamsþyngdarstuðull var 20,5 kg/m² (bil: 17-32 kg/m²); og 52% var með grunnildi HCV RNA ≥ 800.000 a.e./ml. Hlutfall sjúklinga með HCV arfgerð 1, 2, 3 og 4 var 29%, 19%, 43% og 10%; og enginn sjúklingur var með þekkta skorpulifur. Meirihluti sjúklinga (76%) hafði sýkst frá móður til fösturs. Á heildina var SVR12 hlutfall svörunar 100%.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Lyfjahvörf sófosbúvírs, GS-331007, velpatasvírs og voxílaprevírs voru metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C.

Sófosbúvír

Í kjölfar inntöku Vosevi frásogaðist sófosbúvír hratt og hámarksþéttni í blóðvökva kom fram 2 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksþéttni GS-331007 í blóðvökva kom fram 4 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksþéttni velpatasvírs kom fram 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum, voru meðaltöl stöðugs-ástands AUC₀₋₂₄ og C_{max} fyrir

sófosbúvír (n = 1.038) 1.665 ng•klst./ml og 678 ng/ml, í þessari röð; meðaltöl stöðugs-ástands AUC₀₋₂₄ og C_{max} fyrir GS-331007 (n = 1.593) voru 12.834 ng•klst./ml og 744 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvír og GS-331007 AUC₀₋₂₄ og C_{max} voru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum sjúklingum og sjúklingum með HCV sýkingu.

Velpatasvír

Miðgildi hámarksþéttni velpatasvírs sást 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum, voru meðaltöl stöðugs-ástands AUC₀₋₂₄ og C_{max} fyrir velpatasvír (n = 1.595) 4.041 ng•klst./ml og 311 ng/ml, í þessari röð. Í samanburði við heilbrigða sjúklinga (n = 137), voru velpatasvír AUC₀₋₂₄ og C_{max}, 41% lægri og 39% lægri, í þessari röð, hjá HCV-sýktum sjúklingum.

Voxílaprevír

Miðgildi hámarksþéttni voxílaprevírs sást 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum, voru meðaltöl stöðugs-ástands AUC₀₋₂₄ og C_{max} fyrir voxílaprevír (n = 1591) voru 2.577 ng•klst./ml og 192 ng/ml, í þessari röð. Í samanburði við heilbrigða sjúklinga (n = 63), voru voxílaprevír AUC₀₋₂₄ og C_{max} hvort um sig 260% hærri hjá HCV-sýktum sjúklingum.

Áhrif fæðu

Þegar Vosevi eða virku efni þess voru gefin saman með mat, voru sófosbúvír AUC_{0-inf} og C_{max}, 64% til 144% og 9% til 76% hærri, í þessari röð, hvort um sig; velpatasvír AUC_{0-inf} og C_{max} voru 40% til 166% og 37% til 187% hærri, í þessari röð; og voxílaprevír AUC_{0-inf} og C_{max} voru 112% til 435% og 147% til 680% hærri, í þessari röð. GS-331007 AUC_{0-inf} breyttist ekki og C_{max} var 19% til 35% lægra en þegar Vosevi eða virku efni þess voru gefin saman með mat.

Dreifing

Sófosbúvír binst prótínum manna í blóðvökva sem nemur u.þ.b. 61-65% og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er yfir bilinu 1 µg/ml til 20 µg/ml. Prótínbinding GS-331007 var í lágmarki í blóðvökva manna. Í kjölfar staks 400 mg skammts af [¹⁴C]-sófosbúvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [¹⁴C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva u.þ.b. 0,7.

Velpatasvír er > 99 % bundið prótínum manna í blóðvökva og bindingin er óháð lyfjastyrk sem er á bilinu 0,09 µg/ml til 1,8 µg/ml. Í kjölfar staks 100 mg skammts af [¹⁴C]-velpatasvíri hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall [¹⁴C]-geislavirkni í blóði miðað við blóðvökva á bilinu 0,5 til 0,7.

Voxílaprevír er u.þ.b. > 99% bundið blóðvökva prótínum manna. Eftir einn 100 mg skammt af [¹⁴C]-voxílaprevíri hjá heilbrigðum einstaklingum, var blóðvökva-hlutfall [¹⁴C]-geislavirkni á bilinu 0,5 og 0,8.

Umbrot

Sófosbúvír umbrotnar að verulegu leyti í lifur og myndar lyfjahvarfalega virkt núkleósíða-hliðstæðu-þrífosfat GS-461203. Virkjunarleið efnaskipta felur í sér raðvatnsrof karboxýlester hlutans sem hvatast fyrir tilstilli manna katepsíns A (CatA) eða karboxýlesterasa 1 (CES1) og klofnun fosfóramídats fyrir tilstilli histidín þrennu núkleótíð bindipróteíns 1 (HINT1) og síðan fyrir tilstilli fosfórunar af völdum tillífunarleiðar pýrimidín núkleótíða. Affosfórun veldur myndun núkleósíða umbrotsefnisins GS-331007 sem ekki getur endurfosfórást á viðunandi hátt og skortir verkun gegn HCV *in vitro*. Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [¹⁴C]-sófosbúvíri, reyndist GS-331007 vera > 90% af almennri heildarútsætningu.

Velpatasvír er fyrst og fremst hvarfefni CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 með hæga umsetningu. Eftir stakan skammt af 100 mg af [¹⁴C]-velpatasvíri reyndist meirihluti (> 98%) geislavirkinnar í blóðvökva vera óbreytta lyfið. Einhýdroxýlerað og desmetýlerað velpatasvír voru umbrotsefnin sem greindust í blóðvökva manna. Óbreytt velpatasvír er meginefnið í saur.

Voxílaprevír er fyrst og fremst hvarfefni CYP3A4 með hæga umsetningu. Eftir einn skammt af 100 mg [¹⁴C]-voxílaprevír, var stærsti hluti (u.þ.b. 91%) geislavirkni í blóðvökva óbreytta lyfið. Vatnað og afvatnað voxílaprevír voru aðalumbrotsefnin sem greindust í blóðvökva manna en óbreytt voxílaprevír er aðalgerðin í saur.

Brotthvarf

Í kjölfar staks skammts sem nam 400 mg til inntöku af [¹⁴C]-sófosbúvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 92% af [¹⁴C]-geislavirkninni í heild, eða u.þ.b. 80%, 14% og 2,5% í þvagi, saur og útöndun, í þessari röð. Meirihluti þess skammts sófosbúvírs sem kom fram í þvagi var GS-331007 (78%) en 3,5% voru endurheimt sem sófosbúvír. Þessar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun um nýru sé megin brotthvarfsleið GS-331007. Meðal helmingunartími sófosbúvírs og GS-331007 í kjölfar lyfjagjafar með Vosevi var 0,5 og 29 klst., í þessari röð.

Í kjölfar staks skammts sem nam 100 mg til inntöku af [¹⁴C]-velpatasvíri, endurheimtist að meðaltali meira en 95% af [¹⁴C]-geislavirkninni í heild, eða u.þ.b. 94% og 0,4% í saur og þvagi, í þessari röð. Óbreytt velpatasvír var meginefnið í saur og reyndist vera að meðaltali 77% af gefnum skammti, þar á eftir kom einhýdroxýlerað velpatasvír (5,9%) og desmetýlerað velpatasvír (3,0%). Þessar niðurstöður benda til þess að útskilnaður óbreytta lyfsins með galli sé helsta brotthvarfsleið velpatasvírs. Miðgildi helmingunartíma velpatasvírs í kjölfar lyfjagjafar með Vosevi var u.þ.b. 17 klst.

Eftir inntöku á stökum 100 mg skammti af [¹⁴C]-voxílaprevíri, var meðal viðsnúningur á [¹⁴C]-geislavirkni 94%, með allri geislavirkni mældri í hægðum en ekki í þvagi. Óbreytt voxílaprevír var aðalgerðin í saur og skýrði að meðaltali 40% af skammtinum sem var gefinn. Meðal voxílaprevír umbrotsefna sem einnig greindust í saur var des-[metýlcýklóprópýlsúlfonamíð]-voxílaprevír (22,1%), sem myndast í görnum, dehydóro-voxílaprevír (7,5%), og tvö des-[metýlcýklóprópýlsúlfonamíð]-oxý-voxílaprevír umbreytiefni (5,4% og 3,9%). Lifrarseyti á óbreyttu lyfi var helsta leiðin til að losna við voxílaprevír. Miðgildis loka helmingunartími voxílaprevírs eftir lyfjagjöf með Vosevi var u.þ.b. 33 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC fyrir sófosbúvír og GS-331007 eru nærri skammta-hlutfalli á skammtabili frá 200 mg til 1.200 mg. Velpatasvír AUC eykst hlutfallslega meira en gera má ráð fyrir eða frá 5 til 50 mg og minna en gera má ráð fyrir hlutfallslega frá 50 til 450 mg og bendir til að frásog velpatasvírs sé leysnitakmarkað. Voxílaprevír (rannsað við skilyrði með matargjöf) AUC eykst á meira en skammtahlutfallslegan hátt á skammtabilinu 100 til 900 mg.

Hugsanlegar *in vitro* sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír milliverkanir

Sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír eru hvarfefni lyfjaflutningsefna P-gp og BCRP en GS-331007 er ekki slíkt efni. Voxílaprevír, og í minna mæli velpatasvír, eru einnig hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3. *In vitro*, kom í ljós hæg efnahvarfa umsetning velpatasvírs einkum með CYP2B6, CYP2C8, og CYP3A4 og voxílaprevír einkum með CYP3A4.

Sófosbúvír og GS-331007 eru ekki hemlar lyfjaflutningsefna P-gp, BCRP, fjöllyfja viðnáms-tengds prótíns 2 (MRP2), lifrarsaltaútdælna (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 og lífræna katjóna flutningsefnisins (OCT) 1 og GS-331007 er ekki hemill á OAT1, OAT3, OCT2, og fjöllyfja eiturútdráttar prótínið (MATE) 1. Sófosbúvír og GS-331007 eru hvorki hemlar né virkjar fyrir CYP né úridín glúkúronosýltransferasa (UGT) 1A1 ensím.

Velpatasvír er hemill fyrir flutningsefnin P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og OATP2B1, og þátttaka þess í lyfjamilliverkun við þessi flutningsefni er einkum takmörkuð við frásogsferlið. Við klínískt marktækan styrk er velpatasvír ekki hemill fyrir lifrarflutningsefnin BSEP, natríumtaurokólat samflutningsprótín (NTCP), OATP1A2 eða OCT1, þvagflutningsefnin OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 eða MATE1, eða CYP eða UGT1A1 ensím.

Voxilaprevír er hemill fyrir flutningsefni P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 og þáttaka þess í lyfjamilliverkun við þessi flutningsefni er einkum takmörkuð við frásogsferlið. Við klínískt marktækan styrk er voxilaprevír ekki hemill fyrir lifrarflutningsefni OCT1, þvagflutningsefni OCT2, OAT1, OAT3 eða MATE1, eða CYP eða UGT1A1 ensím.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn

Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahlvörfum vegna kynþáttar eða kyns hvað varðar sófosbúvír, GS-331007, velpatasvír eða voxilaprevír.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum sýndi að á aldursbilinu (18 til 85 ára) sem var til skoðunar hafði aldur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri, GS-331007, velpatasvíri eða voxilaprevír. Hjá þeim 13 sjúklingum á aldrinum 75 to 84 ára þar sem lyfjahlvörf gagna voru tiltæk, var meðalútsetning fyrir voxilaprevíri 93% hærri en meðalútsetningin sem sást hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 64 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Yfirlit yfir áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir efnisþáttum Vosevi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, samkvæmt lýsingu í textanum hér að neðan, er að finna í töflu 15.

Tafla 15: Áhrif mismunandi skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu (AUC) fyrir sófosbúvíri, GS - 331007, velpatasvíri og voxilaprevíri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

	HCV-neikvæðir einstaklingar					HCV-sýktir einstaklingar	
	Vægt skert nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73m ²)	Í meðallagi alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73m ²)	Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73m ²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar		Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m ²)	Lokastigs nýrnabilun sem krefst skilunar
				Skömmtun 1 klst. fyrir skilun	Skömmtun 1 klst. eftir skilun		
Sófosbúvír	1,6-föld↑	2,1-föld ↑	2,7-föld ↑	1,3-föld ↑	1,6-föld ↑	~2-föld ↑	1,8-föld ↑
GS-331007	1,6-föld↑	1,9-föld ↑	5,5-föld ↑	≥ 10-föld↑	≥ 20-föld↑	~7-föld ↑	18-föld ↑
Velpatasvír	-	-	1,5-föld↑	-	-	-	1,4-föld↑
Voxilaprevír	-	-	1,7-föld↑	-	-	-	-

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73 m²), í meðallagi alvarlega (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m²). GS-331007 er fjarlægð á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdrattarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. 18% af gefnum skammti.

Hjá HCV-sýktum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fengu meðferð með 200 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) eða 400 mg af sófosbúvíri ásamt ribavírini (n=10) í 24 vikur eða 90/400 mg af ledipasvíri/sófosbúvíri (n=18) í 12 vikur, voru lyfjahlvörf sófosbúvírs og GS-331007 í samræmi við það sem kom fram hjá HCV-neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault). Voxilaprevír skilst ekki út í gegnum nýrun.

Auk þess voru lyfjahlvörf voxílaprevírs rannsökuð með stökum 100 mg skammti af voxílaprevíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. samkvæmt Cockcroft-Gault). Lyfjahlvörf voxílaprevírs hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf sófosbúvírs, GS-331007 og velpatasvírs voru rannsökuð hjá HCV-sýktum sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar sem fengu meðferð með 400/100 mg af sófosbúvíri/velpatasvíri einu sinni á dag í 12 vikur og borin saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi í 2./3. stigs rannsóknum á sófosbúvíri/velpatasvíri.

Þrátt fyrir að útsetning fyrir föstu skammtasamsetningunni sófosbúvír, GS-331007, velpatasvír og voxílaprevír hafi ekki verið metin beint hjá fullorðnum sjúklingum með HCV-sýkingu og nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar eftir gjöf Vosevi, er gert ráð fyrir að útsetning fyrir sófosbúvíri, GS-331007 og velpatasvíri sé svipuð og kom í ljós eftir gjöf á 400/100 mg af sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum með HCV-sýkingu og nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC₀₋₂₄ gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærra hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC₀₋₂₄ gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærra, í þessari röð. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að skorpulífur (CPT flokkur A) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Útsetning velpatasvírs í blóðvökva (AUC_{inf}) var svipuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega, alvarlega skerta lifrarstarfsemi, og einstaklinga í samanburði með eðlilega lifrarstarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að skorpulífur (CPT flokkur A) hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu velpatasvírs.

Lyfjahlvörf velpatasvírs voru rannsökuð með stökum 100 mg skammti af velpatasvíri hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, var voxílaprevír AUC_{inf} 299% og 500% hærra hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, í þessari röð. Hlutfall óbundins voxílaprevírs var u.þ.b. 2-falt hærra við alvarlega skerta lifrarstarfsemi samanborið við í meðallagi skerta lifrarstarfsemi eða eðlilega lifrarstarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að sjúklingar með skorpulífur (CPT flokkur A) höfðu 73% meiri útsetningu fyrir voxílaprevíri en þeir sem voru án lifrabólgu (sjá kafla 4.2).

Líkamsþyngd

Hjá fullorðnum hafði líkamsþyngd ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri, velpatasvíri eða voxílaprevíri samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum.

Börn

Útsetning fyrir sófosbúvíri, GS-331007, velpatasvíri og voxílaprevíri hjá börnum 12 ára og eldri sem fengu 400 mg/100 mg/100 mg skammta til inntöku á dag af sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri var svipuð og hjá fullorðnum.

Lyfjahlvörf Vosevi hafa ekki verið staðfest hjá börnum yngri en 12 ára og sem vega minna en 30 kg (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sófosbúvír

Sófosbúvír olli ekki eiturverkunum á erfðaeefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, þ.á m. stökkbreytingum baktería, litningafrávikum þegar notast var við eítílfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr músum. Ekki varð vart við fósturskemmandi áhrif í rannsóknnum á eiturverkunum á þroska með sófosbúvíri hjá rottum og kanínum. Sófosbúvír hafði engar aukaverkanir á hegðun, æxlun eða þroska afkvæma hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir got.

Sófosbúvír reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum þar sem útsetning fyrir GS-331007 var allt að 17 og 10 sinnum hærri, í þessari röð, en útsetning hjá mönnum.

Velpatasvír

Velpatasvír olli ekki eiturverkunum á erfðaeefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, þ.á m. stökkbreytingum baktería, litningafrávikum þegar notast var við eítílfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum.

Velpatasvír var ekki krabbameinsvaldandi í 26-víkna rannsókn á genaskeyttum músum og í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum við útsetningu upp að 67- og 5-falt hærri en menn voru útsettir fyrir, talið í sömu röð.

Velpatasvír hafði engar aukaverkanir á mökun og frjósemi. Engin vanskapandi áhrif sáust í rannsóknnum á eiturverkunum á mýs og rottur með velpatasvíri við AUC útsetningu sem var u.þ.b. 23- og 4-sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða meðferðarskammta, í sömu röð. Hins vegar voru vísbendingar um möguleg vanskapandi áhrif hjá kanínum, þar sem aukning varð á heildarfjölda ytri vanskapana við AUC útsetningu sem var allt að 0,5-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Vægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óljóst. Velpatasvír hafði engar aukaverkanir á atferli, æxlun eða þroska afkvæma hjá rottum í rannsókn á þroska fyrir og eftir got við AUC útsetningu sem var u.þ.b. 3-falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

Voxílaprevír

Voxílaprevír olli ekki eiturverkunum á erfðaeefni í *in vitro* eða *in vivo* prófunarlotum, þ.á m. stökkbreytingum baktería, litningafrávikum þegar notast var við eítílfrumur úr útlægu blóði úr mönnum og við *in vivo* prófanir á smákjörnum úr rottum..

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voxílaprevírs hafa farið fram.

Voxílaprevír hafði engin óæskileg áhrif á mökun og frjósemi. Engin vanskapandi áhrif sáust í rannsóknnum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kanínum með voxílaprevír við útsetningu á AUC sem var u.þ.b. 141- og 4-sinnum hærri, í hvoru tilviki, en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt. Voxílaprevír hafði engin óæskileg áhrif á atferli, æxlun, eða þroska afkvæma fyrir og eftir fæðingar í rannsókn á þroska hjá rottum við AUC útsetningu u.þ.b. 238-falt meiri en hjá mönnum við ráðlagðan klínískan skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Vatnsfrí kísilkvoða
Kópóvidon
Króskarmellósanatríum (E468)
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi (E460)

Filmuhúð

Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)
Járnnoxíð gult (E172)
Makrógól (E1521)
Pólývínýlalkóhól (E1203)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr þéttu pólýetýleni(HDPE) með pólýprópýlen barnaöryggisloki sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur með pólýester vafningi og kísilgel þurrkefni.

Pakkningastærðir: ytri askja með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1223/001

EU/1/17/1223/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á GLASI OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Vosevi 400 mg/100 mg/100mg filmhúðaðar töflur
sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír, 100 mg velpatasvír og 100 mg voxílaprevír.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1223/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg töflur [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á GLASI OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Vosevi 200 mg/50 mg/50mg filmhúðaðar töflur
sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg sófosbúvír, 50 mg velpatasvír og 50 mg voxílaprevír.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1223/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg töflur [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vosevi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vosevi
3. Hvernig nota á Vosevi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vosevi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ef barninu þínu hefur verið ávísað Vosevi skaltu athuga að allar upplýsingar á þessum fylgiseðli eru ætlaðar handa barninu þínu (ef svo er skal lesa „barnið“ í staðinn fyrir „þú“).

1. Upplýsingar um Vosevi og við hverju það er notað

Vosevi er lyf sem inniheldur virku innihaldsefni sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír í stakri töflu. Það er gefið til að meðhöndla langvinna (langtíma) veirusýkingu í lifur sem kallast lifrabólga C hjá sjúklingum 12 ára og eldri og sem vega að minnsta kosti 30 kg.

Virku innihaldsefni í lyfinu vinna saman með því að hamla tveimur ólíkum prótínum sem lifrabólgu C veiran þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér og veldur því að líkaminn losnar endanlega við sýkinguna.

2. Áður en byrjað er að nota Vosevi

Ekki má nota Vosevi

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir sófosbúvíri, velpatasvíri, voxílaprevír eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

→ Ef þetta á við um þig skaltu ekki taka Vosevi og láta lækinn vita tafarlaust.

• Ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- **rifampicín** og **rifabútín** (sýklalyf notuð við meðferð sýkinga, m.a. berklum);
- **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað við þunglyndi);
- **karbamazepín**, **fenóbarbítal** og **fenýtoín** (lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
- **rosuvastatín** (lyf notað við meðferð við háu kólesteróli í blóði eða til að draga úr hættu á sumum hjarta- og æðasjúkdómum);
- **dabigatran** (lyf notað til að koma í veg fyrir blóðtappa)
- lyf sem innihalda **etinýl estradíól**, þar með talin mörg getnaðvarvarlyf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækinn ef þú:

- **ert með aðra lifrarkvilla** auk lifrabólgu C, t.d.
 - **ef þú ert með** nú eða áður **lifrabólgu B**, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér;
 - **ef þú hefur farið í lifrarígræðslu.**
- **ert að taka lyf til meðferðar HIV sýkingu**, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Vosevi er notað ef:

- þú tekur, eða hefur tekið á síðustu mánuðum, lyfið amíódarón til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt þar sem það getur valdið því að hjartslátturinn verði lífshættulega hægur. Læknirinn gæti íhugað aðrar meðferðir ef þú hefur tekið þetta lyf. Ef meðferð með Vosevi er nauðsynleg, gæti þurft að fylgjast nánar með hjartastarfsemi.
- þú ert með sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér og/eða breyta sykursýkislyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Vosevi. Hjá sumum sykursýkisjúklingum hafa sykursýki í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Vosevi er hafin.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:

- hægán eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir;
- mæði eða versnandi mæði sem fyrir var;
- brjóstverk;
- sundl;
- hjartsláttarónot;
- næstum yfirlið eða yfirlið.

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Vosevi. Þetta er til þess að:

- Gera læknum kleift að ákveða hvort þú eigir að taka Vosevi og hversu lengi;
- Gera læknum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrabólguveiru C.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 12 ára og sem vega minna en 30 kg lyfið. Notkun Vosevi hjá þessum sjúklingum hefur enn ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Vosevi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef óvissa er um eitthvað skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Tiltekin lyf má ekki taka með Vosevi. Notkun Vosevi með einhverju þessara lyfja getur valdið því að þau virki ekki rétt eða að aukaverkanir versni:

- **rifampisín** og **rifabútín** (sýklalyf notuð gegn sýkingum, m.a. berklum);
- **jóhannesarjurt** (jurtalyf nota við meðferð þunglyndis);
- **karbamazepín**, **fenóbarbítal** eða **fenýtóín** (lyf notað til meðferðar flogaveiki og til að koma í veg fyrir flog);

- **rosuvastatín** (lyf notað við meðferð við háu kólesteróli í blóði eða til að draga úr hættu á sumum hjarta- og æðasjúkdómum);
- **dabigatran** (lyf notað til að koma í veg fyrir blóðtappa);
- lyf sem innihalda **etinýl estradíól**, þar með talin mörg getnaðvarvarlyf.

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert að taka einhver eftirfarandi lyfja:

- **amíódarón**, notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt;
- **rifapentín** (sýklalyf notað við meðferð sýkinga, m.a. berkla);
- **oxkarbazepín** (lyf notað til að meðhöndla flogaveiki og koma í veg fyrir flog);
- **tenófóvír tvísóproxíl fúmarat** eða lyf sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl fúmarat, notað til að meðhöndla HIV sýkingu;
- **atazanavír, efavírenz** eða **lópínavír**, lyf notuð til að meðhöndla HIV sýkingu;
- **dígoxín**, notað til að meðhöndla hjartakvilla;
- **módafíníl**, notað til að meðhöndla svefntruflanir;
- **atorvastatín, pravastatín** eða **önnur statín**, notuð til að meðhöndla hátt kólesteról;
- **cíclósporín**, notað til að bæla ónæmiskerfið.

Ef Vosevi er tekið með einhverjum af þessum lyfjum getur það valdið því að lyf sem þú tekur virka ekki á réttan hátt eða aukaverkanir kunna að versna. Hugsanlegt er að lækinn verði að gefa þér annað lyf eða aðlaga skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði** þar sem þau geta minnkað magn velpatasvirs í blóði. Þar á meðal eru:
 - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnesiumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka a.m.k. 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Vosevi;
 - prótónpumpuhemlar (svo sem ómeprazol, lansoprazól, rabeprazol, pantóprazol og esómeprazol). Ef þú þarft stóra skammta af þessum lyfjum getur verið að lækinn gefi þér annað lyf í staðinn eða aðlagi lyfjaskammtinn sem þú ert að taka;
 - H₂-viðtakablokkar (svo sem famótídín, cimetidín, nizatídín eða ranitídín). Ef þú þarft að nota stóra skammta af þessum lyfjum gæti lækinn látið þig fá annað lyf í staðinn eða aðlagað skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

Þessi lyf kunna að draga úr magni Vosevi í blóðinu. Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja mun lækinn annaðhvort láta þig fá annað lyf við magasárum, brjóstsviða eða vélindabakflæði, eða ráðleggja þér hvernig og hvenær megi taka lyfið.

- **Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi** ef þú tekur **warfarí eða önnur sambærileg lyf** sem kölluð eru K-vítamín blokkar sem notuð eru til að þynna blóðið. Verið getur að lækinn auki tíðni blóðrannsóknna til að athuga hversu vel blóðið storknar.
- Meðferð við lifrabólgu C kann að hafa áhrif á lifrarstarfsemina og getur því haft áhrif á önnur lyf (t.d. lyf sem notuð eru til að bæla ónæmiskerfið o.s.frv.). Verið getur að lækinn þurfi að fylgjast náið með öðrum lyfjum sem þú tekur og gera breytingar eftir að meðferð með Vosevi er hafin.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Áhrif Vosevi á meðgöngu eru ekki þekkt.

Meðganga

Notkun Vosevi er ekki ráðlögð á meðgöngu. Áhrif Vosevi á meðgöngu eru ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Vosevi stendur. Sum virk innihaldsefni í Vosevi, geta borist í brjóstamjólk hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Vosevi ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla.

Vosevi inniheldur laktósa

- **Láttu lækninn vita ef þú ert með laktósaóþol eða óþol fyrir öðrum sykri.** Vosevi inniheldur laktósaeynhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Vosevi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur af Vosevi er **ein 400 mg/100 mg/100 mg tafla eða tvær 200 mg/50 mg/50 mg töflur, teknar einu sinni á dag í 8 eða 12 vikur.**

Taktu Vosevi eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Gleypa skal töfluna (töflurnar) í heilu lagi með eða án matar. Ekki tryggja, mylja eða brjóta töfluna vegna þess að hún er mjög beisk á bragðið.

Nýrnakvillar

Láttu lækninn vita ef þú ert með **lifrarkvilla** eða ef þú ert í **nýrnaskilun** þar sem Vosevi hefur ekki verið prófað að fullu hjá sjúklingum með alvarlega nýrnakvilla.

Lifrarkvillar

Þú skalt ekki nota Vosevi ef þú ert með væga eða alvarlega lifrarkvilla.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf skaltu taka það a.m.k. 4 klst. fyrir eða a.m.k. 4 klst. eftir Vosevi.

Ef þú kastar upp eftir töku Vosevi kann það að hafa áhrif á magn Vosevi í blóðinu. Þetta kann að skerða virkni Vosevi.

- Ef þú kastar upp **innan við 4 klst.** eftir töku Vosevi skaltu taka annan skammt.
- Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir töku Vosevi þarftu ekki að taka annan skammt fyrr en komið er að næstu skammtatöku samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur Vosevi en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart meira en ráðlagðan skammt af Vosevi getur verið aukin hætta á aukaverkunum samhliða lyfjatöku (*sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir*).

Hafðu samstundis samband við lækninn eða næstu bráðvakt til að fá ráðleggingar. Geymdu töfluglasið hjá þér þannig að þú eigir létt með að lýsa hvað þú hefur tekið inn.

Ef gleymist að taka Vosevi

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú tókst Vosevi síðast:

- **Ef það uppgötvast innan 18 klst.** eftir þann tíma þegar þú tekur venjulega Vosevi verður að taka skammtinn sem gleymst hefur eins fljótt og mögulegt er. Síðan skal taka næsta skammt á þínum venjulegum tíma.
- **Ef liðið hafa 18 klst. eða meira** eftir þann tíma þegar þú venjulega tekur Vosevi skal bíða og taka næsta skammt á sama tíma og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt (tveir skammtar með stuttu millibili).

Ekki má hætta að taka Vosevi

Ekki má hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að klára alla meðferðina til þess að lyfin fái sem besta möguleika á því að virka og meðhöndla sýkinguna af völdum lifrabólguveiru C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar.

Þú skal hætta að taka Vosevi og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum:

- þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi (ofnæmisþjúgur) (*sjaldgæf aukaverkun – getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*)
- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrur í munnni, augum og/eða á kynfærum (Stevens-Johnson heilkenni) (*tíðni aukaverkunarinnar er ekki þekkt*)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram

Algengar aukaverkanir

(geta haft áhrif á 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- magaverkur
- minnkuð matarlyst
- uppköst
- vöðvaverkur (myalgia)
- frávik í rannsóknaprófunum á lifrarstarfsemi (heildarblóðrauði)
- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- vöðvakrampar

Tilkynning aukaverkana

Látíð lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vosevi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um hitaaðstæður við geymslu lyfsins. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast sé að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vosevi inniheldur

- **Virku innihaldsefni** eru sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg sófosbúvír, 100 mg velpatasvír og 100 mg voxílaprevír eða 200 mg sófosbúvír, 50 mg velpatasvír og 50 mg voxílaprevír.

- **Önnur innihaldsefni** eru

Töflukjarni:

Vatnsfrí kísilkvoða, kópóvidon, króskarmellósanatríum (E468), laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi (E460)

Filmuhúð:

Svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), makrógól (E1521), pólyvínyllalkóhól (E1203), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171)

Lýsing á útliti Vosevi og pakkningastærðir

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru drapplitar, hylkislega töflur, ígreypar með „GSI“ á annarri hliðinni og „3“ á hinn. Taflan er 20 mm löng og 10 mm breið.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur eru drapplitar, sporöskjulaga töflur, ígreypar með „GSI“ á annarri hliðinni og „SVV“ á hinn. Taflan er 15 mm löng og 8 mm breið.

Töflunum er pakkað í plastglös með loki með barnalæsingu. Hvert glas inniheldur kísilgel þurrkefni (rakadrægt efni) sem verður að vera í glasinu til að verja töflurnar. Kísilgel þurrkefnið er geymt í aðgreindum smápökum eða smádósum og má ekki gleypa.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fánlegar fyrir bæði 400 mg/100 mg/100 mg og 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur:

- ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC varðandi lokaskýrslu PASS, sem er án inngríps og skylda var að framkvæma, fyrir ofangreint/ofangreind lyf eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Áhorfsrannsóknin og kerfisbundin skoðun/safngreining sýndi ekki aukna hættu á endurkomu lifrarfrumukrabbameins hjá sjúklingum sem fengu meðferð með beinvirkum andveirulyfjum. Talið er að markmiði DAA-PASS rannsóknarinnar sé náð og viðkomandi lyf skulu tekin af lista yfir lyf sem eru undir auknu eftirliti.

Af þessum ástæðum, í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga varðandi lokaskýrslu PASS rannsóknarinnar telur PRAC að breytingarnar á lyfjaupplýsingunum séu réttmætar.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir niðurstöður rannsóknar á ofangreindu/ofangreindum lyfi/lyfjum telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna fyrir ofangreint/ofangreind lyf skuli breytt.