

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria, 100 mg velpatasviiria ja 100 mg voksilapreviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 111 mg laktoosia (monohydraattina).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sofosbuviiria, 50 mg velpatasviiria ja 50 mg voksilapreviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 55 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beigen värinen, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 10 mm x 20 mm, toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”3”.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Beigen värinen, ovaalin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 8 mm x 15 mm, toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”SVV”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vosevi on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -viruksen (HCV) aiheuttaman infektion hoitoon vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 30 kg:n painoisille potilaille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Vosevi-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo HCV-infektiopotilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suositteltu Vosevi-annos vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 30 kg:n painoisille potilaille on yksi 400 mg/100 mg/100 mg:n tabletti tai kaksi 200 mg/50 mg/50 mg:n tablettia suun kautta kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Kaikkia HCV-genotyyppejä koskevat suositellut hoidon kestoajat on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Suositellut Vosevi-hoidon kestoajat kaikille HCV-genotyypeille vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 30 kg:n painoisille potilaille

Potilasryhmä*	Hoidon kesto
Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkeainetta (DAA) ja joilla ei ole kirroosia	8 viikkoa
Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkeainetta (DAA) ja joilla on kompensoitunut kirroosi	12 viikkoa 8 viikkoa voidaan harkita potilaille, joilla on genotyypin 3 infektio (ks. kohta 5.1)
Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkeainetta* (DAA) ja joilla ei ole kirroosia tai joilla on kompensoitunut kirroosi	12 viikkoa

DAA: direct-acting antiviral, virukseen vaikuttava lääkeaine

* Kliinisissä tutkimuksissa virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa aiemmin saaneet potilaat saivat yhdistelmähoitoja, jotka sisälsivät joitakin seuraavista: daklatasviiri, dasabuviiri, elbasviiri, gratsopreviiri, ledipasviiri, ombitasviiri, paritapreviiri, sofosbuviiri, velpatasviiri, voksilapreviiri (annettiin sofosbuviirin ja velpatasviirin kanssa alle 12 viikon ajan).

Unohtunut annos

Jos Vosevi-annos jää ottamatta eikä normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 18 tuntia, potilasta kehoitetaan ottamaan tabletti/tabletit mahdollisimman pian ja sitten seuraava annos normaaliin aikaan. Jos normaalista ajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilasta kehoitetaan odottamaan ja ottamaan seuraava Vosevi-annos normaaliin aikaan. Potilasta on kehoitettava olemaan ottamatta kaksinkertaista Vosevi-annosta.

Potilaita on ohjeistettava ottamaan ylimääräinen Vosevi-annos, jos 4 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta ilmenee oksentelua. Jos oksentelua ilmenee yli 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, ylimääräinen Vosevi-annos ei ole tarpeen (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vosevi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai hemodialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Vosevi-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on dialyysia vaativa ESRD, ei ole tutkittu. Vosevi-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vosevi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-Turcotte [CPT] -luokka A). Vosevi-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (CPT -luokka B tai C) (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Vosevi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten ja alle 30 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Potilasta on neuvottava nielemään tabletti/tabletit kokonaisena aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2). Kitkerän maun vuoksi suositellaan, että kalvopäällysteistä tablettia ei pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita P-glykoproteiinin (P-gp:n) indusoreja ja/tai voimakkaita sytokromi P₄₅₀:n (CYP:n) indusoreja (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma) (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö rosuvastatiinin tai dabigatraanieteksilatin kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö etinyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden, kuten yhdistelmäehkäisytablettien, ehkäisyrenkaiden tai ehkäisyalaastareiden, kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö

Vaikeita, hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää Vosevi-hoitoa saaville potilaille vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisaajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutamien viimeksi kuluneiden kuukausien aikana ja joille on tarkoitus aloittaa Vosevi-hoito.

Kaikkia potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti tai ovat äskettäin käyttäneet amiodaronia, on varoitettava bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Samanaikainen HCV- ja HBV-infektio

Tällä hetkellä ei ole tietoja Vosevi-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on samanaikainen HCV- ja HBV- (hepatiitti B -virus) infektio. Tapauksia HBV-infektion uudelleen aktivoitumisesta, osa niistä kuolemaan johtaneita, on raportoitu virukseen vaikuttavan lääkehoidon aikana tai sen jälkeen. HBV-seulonta on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilaille, joilla on samanaikainen

HCV- ja HBV-infektio, on HBV:n uudelleen aktivoitumisen riski, ja sen vuoksi heitä on tarkkailtava ja hoidettava tämänhetkisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) tai hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Vosevi-valmistetta voidaan käyttää tällaisille potilaille annosta muuttamatta, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vosevi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (CPT-luokka A). Vosevi-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (CPT-luokka B tai C) (ks. kohta 5.2).

Maksansiirtopotilaat

Vosevi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu HCV-infektion hoidossa potilailla, joille on tehty maksansiirto. Kun määrätään Vosevi-hoito suositellun annostuksen (ks. kohta 4.2) mukaisesti on käytettävä apuna arvioita hoidon mahdollisista hyödyistä ja riskeistä kullekin yksittäiselle potilaalle.

Käyttö kohtalaisten P-gp:n indusorien tai kohtalaisten CYP:n indusorien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia P-gp:n ja/tai kohtalaisia CYP:n indusoreja (esim. efavirentsi, modafiniili, okskarbatsepiini tai rifapentiini), saattavat pienentää sofosbuviriin, velpatasviirin ja/tai voksilapreviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Vosevi-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä Vosevi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö voimakkaiden OATP1B:n estäjien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita OATP1B:n estäjiä (esim. siklosporiini), saattavat suurentaa voksilapreviirin pitoisuutta plasmassa huomattavasti, eikä tämän suurentuneen pitoisuuden turvallisuutta ole varmistettu. Voimakkaiden OATP1B:n estäjien samanaikaista käyttöä Vosevi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Käyttö tiettyjen antiretroviraalisten HIV-hoito-ohjelmien kanssa

Vosevi-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta, kun sitä käytetään yhdessä sellaisen HIV-hoito-ohjelman kanssa, joka sisältää tenofoviirisoprosiilifumaraattia ja jotakin farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Tenofoviirisoprosiilifumaraatin turvallisuutta Vosevi-valmisteen ja farmakokineettisen tehostajan käytön yhteydessä ei ole varmistettu. Mahdolliset riskit ja hyödyt, jotka liittyvät Vosevi-valmisteen samanaikaiseen antoon elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia sisältävän kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen tai yhdessä tehostetun HIV-proteaasin estäjän (esim. darunaviirin) kanssa annettavan tenofoviirisoprosiilifumaraatin kanssa, on otettava huomioon etenkin potilailla, joilla on suurentunut munuaisten toimintahäiriön riski. Potilaita, jotka saavat Vosevi-valmistetta samanaikaisesti elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhdistelmän tai tenofoviirisoprosiilifumaraatin ja tehostetun HIV-proteaasin estäjän kanssa, on tarkkailtava tenofoviiriin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan seurantaan liittyvät suositukset tenofoviirisoprosiilifumaraattia, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhdistelmää tai elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhdistelmää sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetoista.

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa virukseen vaikuttavalla lääkeaineella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niillä diabetespotilailla, joille aloitetaan hoito virukseen vaikuttavalla lääkeaineella, glukoosipitoisuutta on seurattava tarkoin varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteshoitoaan on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava virukseen vaikuttavan lääkehoidon aloittamisesta.

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska Vosevi sisältää sofosbuviiria, velpatasviiria ja voksilapreviiria, kaikkia näitä yksittäisiä vaikuttavia aineita käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi ilmetä myös Vosevi-valmistetta käytettäessä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Vosevi-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Velpatasviiri ja voksilapreviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp:n, rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (OATP) 1B1 ja OATP1B3:n estäjiä. Vosevi-valmisteen antaminen samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, saattaa suurentaa altistusta näille lääkevalmisteille. Lääkevalmisteet, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien herkkiä substraatteja ja joiden suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia tapahtumia, ovat vasta-aiheisia (ks. taulukko 2). Dabigatraanieteksilatti (P-gp-substraatti) ja rosuvastatiini (OATP1B- ja BCRP-substraatti) ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset Vosevi-valmisteseen

Sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp:n ja BCRP:n substraatteja. Velpatasviiri ja voksilapreviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja. Velpatasviirin on havaittu *in vitro* metaboloituvan hitaasti pääasiassa CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta ja voksilapreviirin pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta.

Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää Vosevi-altistusta plasmassa

Lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita P-gp:n indusoreja ja/tai voimakkaita CYP2B6:n, CYP2C8:n, tai CYP3A4:n indusoreja (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, rifabutiini ja mäkikuisma), saattavat pienentää sofosbuviirin, velpatasviirin ja/tai voksilapreviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Vosevi-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö Vosevi-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Lääkevalmisteet, jotka ovat kohtalaisia P-gp:n ja/tai kohtalaisia CYP:n indusoreja (esim. efavirentsi, modafiniili, okskarbatsepiini tai rifapentiini), saattavat pienentää sofosbuviirin, velpatasviirin ja/tai voksilapreviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä johtaa Vosevi-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä Vosevi-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa Vosevi-altistusta plasmassa

Samanaikainen käyttö P-gp:tä tai BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa sofosbuviirin, velpatasviirin tai voksilapreviirin pitoisuuksia plasmassa. OATP1B:tä, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa velpatasviirin tai voksilapreviirin pitoisuuksia plasmassa. Voimakkaiden OATP1B:n estäjien (esim. siklosporiini) samanaikaista käyttöä Vosevi-lääkevalmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2). Vosevi-valmisteella ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä P-gp:n, BCRP:n ja CYP:n estäjien kautta välittyviä yhteisvaikutuksia. Vosevi-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti P-gp:n, BCRP:n ja CYP:n estäjien kanssa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

K-vitamiiniantagonisteja saavat potilaat

Koska maksan toiminta saattaa muuttua Vosevi-hoidon aikana, INR-arvoja on suositeltavaa seurata tarkasti.

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituvien lääkevalmisteisiin

Hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset virukseen vaikuttavan hoidon aikana saattavat vaikuttaa maksassa metaboloituvien lääkevalmisteiden (esimerkiksi immunosuppressiivisten aineiden, kuten kalsineuriinin estäjien) farmakokinetiikkaan.

Potilaat, joita hoidetaan etinyyliestradiolia sisältävillä lääkevalmisteilla

Samanaikainen käyttö etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvojen suurentumisen riskiä ja se on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Vosevi-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 2 on lueteltu vahvistetut tai mahdollisesti kliinisesti merkittävät lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (jolloin 90 %:n luottamusväli [CI] geometrisen pienimmän neliösumman keskiarvon [geometric least-squares mean, GLSM] suhteelle oli ennalta yhteisvaikutuksille määriteltyjen vastaavuusrajojen sisällä: ”↔”, yläpuolella ”↑”, tai alapuolella ”↓”). Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, joissa on arvioitu joko sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää tai sen osia (sofosbuviiri, velpatasviiri ja /tai voksilapreviiri) tai ne ovat ennustettuja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä Vosevi-valmisteen käytön yhteydessä. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 2: Vosevi-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
HAPONESTOLÄÄKKEET					
<i>Antasidit</i>					
Esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti (Mahalaukun pH:n nousu vähentää velpatasviirin liukoisuutta)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↔ Sofosbuviiri ↓ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri				On suositeltavaa, että antasidin ja Vosevi-valmisteen antamisen välillä on 4 tuntia.

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-reseptorin salpaajat</i>					
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos) + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg:n kerta-annos) ^c Samanaikaisesti Vosevi-valmisteen kanssa annettu famotidiini Simetidiini ^d Nitsatidiini ^d Ranitidiini ^d (Mahalaukun pH:n nousu vähentää velpatasviirin liukoisuutta)	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviiri	↔	↔		H ₂ -reseptorin salpaajia voidaan antaa samanaikaisesti tai porrastetusti Vosevi-valmisteen kanssa annoksella, joka on korkeintaan famotidiinin 40 mg:n annosta (kaksi kertaa vuorokaudessa) vastaava annos.
	Velpatasviiri	↔	↔		
	Voksilapreviiri	↔	↔		
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos) + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg:n kerta-annos) ^c 12 tuntia ennen Vosevi-valmistetta annettu famotidiini (Mahalaukun pH:n nousu vähentää velpatasviirin liukoisuutta)	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔		
	Voksilapreviiri	↔	↔		
<i>Protonipumpun estäjät</i>					
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa) + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg:n kerta-annos) ^c 2 tuntia ennen Vosevi-valmistetta annettu omepratsoli Lansopratsoli ^d Rabepratsoli ^d Pantopratsoli ^d Esomepratsoli ^d (Mahalaukun pH:n nousu vähentää velpatasviirin liukoisuutta)	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviiri	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonipumpun estäjää voidaan antaa Vosevi-valmisteen kanssa annoksena, joka ei ylitä 20 mg:aa omepratsolia vastaavaa annosta.
	Velpatasviiri	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voksilapreviiri	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa) + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg:n kerta-annos) ^c 4 tuntia Vosevi-valmisteen jälkeen annosteltu omepratsoli (Mahalaukun pH:n nousu vähentää velpatasviirin liukoisuutta)	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voksilapreviiri	↔	↔		

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET					
Amiodaroni	Vaikutusta amiodaronin, voksilapreviirin, velpatasviirin ja sofosbuviirin pitoisuuksiin ei tunneta.				Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviiria sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian. Käytettävä vain, jos muita vaihtoehtoja ei ole saatavilla. Tarkkaa seuranta suositellaan, jos tätä lääkevalmistetta annetaan yhdessä Vosevi-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).
Digoksiini	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain velpatasviirin kanssa. <i>Odottavissa:</i> ↔ Sofosbuviiri ↔ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen samanaikainen antaminen digoksiinin kanssa saattaa suurentaa digoksiinin pitoisuutta.
Digoksiini (0,25 mg:n kerta-annos) ^e + velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) (P-gp:n esto)	Vaikutusta velpatasviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↔ Velpatasviiri <i>Havaittu:</i> Digoksiini				On syytä varovaisuuteen, ja digoksiinin terapeuttisten pitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULANTIT					
Dabigatraanieteksilatti (75 mg:n kerta-annos) + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg:n kerta-annos) + voksilapreviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f (P-gp:n esto)	Vaikutusta sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin pitoisuuksiin ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↔ Sofosbuviiri ↔ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri <i>Havaittu:</i> Dabigatraani				Vosevi on vasta-aiheinen dabigatraanieteksilatin kanssa (ks. kohta 4.3).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoksabaani (OATP1B1:n esto)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↑ Edoksabaani (aktiivinen metaboliitti) ↔ Sofosbuviiri ↔ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen samanaikaista käyttöä edoksabaanin kanssa ei suositella. Jos suoraan vaikuttavan Xa:n estäjän käyttöä pidetään tarpeellisena, apiksabaania tai ri varoksabaania voidaan harkita.

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
K-vitamiiniantagonistit (Maksan toiminta muuttuu Vosevi-hoidon aikana)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.				INR-arvoja on suositeltavaa seurata tarkasti Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaisesti annettujen kaikkien K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä.
KOURISTUSLÄÄKKEET					
Fenytoiini Fenobarbitaali (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↓ Sofosbuviri ↓ Velpatasviiri ↓ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Karbamatsepiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↓ Velpatasviiri ↓ Voksilapreviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviri				Vosevi on vasta-aiheinen karbamatsepiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
SIENILÄÄKKEET					
Ketokonatsoli (P-gp:n ja CYP3A:n esto)	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain velpatasviirin kanssa. <i>Odottavissa:</i> ↔ Sofosbuviri ↑ Voksilapreviiri				Vosevi- tai ketokonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) + velpatasviiri (100 mg:n kertannos) ^f Itrakonatsoli ^d Posakonatsoli ^d Isavukonatsoli ^d (P-gp:n ja CYP3A:n esto)	Vaikutusta ketokonatsolialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↔ Ketokonatsoli <i>Havaittu:</i> Velpatasviiri				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonatsoli (CYP3A:n esto)	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain voksilapreviirin kanssa. <i>Odottavissa:</i> ↔ Sofosbuviri ↑ Velpatasviiri				Vosevi- tai vorikonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Vorikonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg:n kertannos) ^f	<i>Havaittu:</i> Voksilapreviiri				
		↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET					
Rifampisiini (kerta-annos) (OATP1B:n esto)	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain velpatasviirin ja voksilapreviiriin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini ↔ Sofosbuviriiri				Vosevi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rifampisiini (600 mg:n kerta-annos) + velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f	<i>Havaittu:</i> Velpatasviiri	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampisiini (600 mg:n kerta-annos) + voksilapreviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f	Voksilapreviiri	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampisiini (toistuva annos) (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Vaikutusta rifampisiinialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Rifampisiini				
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) + sofosbuviriiri (400 mg:n kerta-annos) ^f	<i>Havaittu:</i> Sofosbuviriiri	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) + velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f	Velpatasviiri	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f	Voksilapreviiri	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Velpatasviiri ↓ Voksilapreviiri <i>Havaittu:</i> Sofosbuviriiri				Vosevi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista rifabutiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentiini (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Sofosbuviriiri ↓ Velpatasviiri ↓ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen samanaikaista käyttöä rifapentiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYMIEN ESTÄJÄT					
Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (P-gp:n esto)	Vosevi-valmisteen on osoitettu suurentavan tenofoviirialtistusta (P-gp:n esto). Tenofoviirialtistus (AUC ja C _{max}) suureni noin 40 %, kun potilaita hoidettiin samanaikaisesti Vosevi-valmisteella ja darunaviirilla + ritonaviirilla + tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja emtrisitabiinin yhdistelmällä. Potilaita, jotka saavat Vosevi-valmistetta samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa, on tarkkailtava tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Katso munuaisten toiminnan seurantaan liittyvät suositukset tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävän valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.4).				
Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (600/200/300 mg, kerran vuorokaudessa) ^g + sofosbuviiri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{f, h} (CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Voksilapreviiri <i>Havaittu:</i> Efavirentsi ↔ ↔ ↔ Sofosbuviiri ↑ 1,38 (1,14; 1,67) ↔ Velpatasviiri ↓ 0,53 (0,43; 0,64) ↓ 0,47 (0,39; 0,57) ↓ 0,43 (0,36; 0,52)				Vosevi-valmisteen samanaikaista käyttöä efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Emtrisitabiini/rilpiviiriini/tenofoviirialafenamidi (200/25/25 mg kerran vuorokaudessa) ⁱ + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) ^f	<i>Havaittu:</i> Rilpiviiriini ↔ ↔ ↔ Sofosbuviiri ↔ ↔ ↔ Velpatasviiri ↔ ↔ ↔ Voksilapreviiri ↔ ↔ ↔				Vosevi-valmisteen tai emtrisitabiinin, rilpiviiriinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: HIV-PROTEAASIN ESTÄJÄT					
Atatsanaviiri, jota on tehostettu ritonaviirilla (300 + 100 mg:n kerta-annos) + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg:n kerta-annos) ^f (OATP1B:n, P-gp:n ja CYP3A:n esto)	Vaikutusta atatsanaviiri- ja ritonaviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri <i>Havaittu:</i> Sobosfuviiri ↑ 1,29 (1,09; 1,52) ↑ 1,40 (1,25; 1,57) Velpatasviiri ↑ 1,29 (1,07; 1,56) ↑ 1,93 (1,58; 2,36) Voksilapreviiri ↑ 4,42 (3,65; 5,35) ↑ 4,31 (3,76; 4,93)				Vosevi-valmisteen samanaikaisen annon atatsanaviirin kanssa odotetaan suurentava voksilapreviirin pitoisuutta. Vosevi-valmisteen samanaikaista käyttöä atatsanaviiriä sisältävien hoito-ohjelmien kanssa ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunaviiri , jota on tehostettu ritonaviirilla (800 mg + 100 mg kerran vuorokaudessa) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa) ^j + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) ^f (OATP1B:n, P-gp:n ja CYP3A:n esto)	<i>Havaittu:</i> Darunaviiri	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,74)	Vosevi-valmisteen, darunaviirin (ritonaviirilla tehostetun) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Ritonaviiri	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuviiri	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
	Voksilapreviiri	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinaviiri (OATP1B:n esto)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔Lopinaviiri ↔ Sofosbuviiri ↔ Velpatasviiri ↑ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen samanaikaista käyttöä lopinaviiria sisältävien hoito-ohjelmien kanssa ei suositella.
VIRUSLÄÄKKEET HIV-INFEKTION HOITOON: INTEGRAASIN ESTÄJÄT					
Raltegraviiri (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ^k + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (200/300 mg kerran vuorokaudessa) ^j + sofosbuviiri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^{f, h}	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen, raltegraviirin tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	<i>Havaittu:</i> Raltegraviiri	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidifumaraatti (150/150/200/10 mg kerran vuorokaudessa) ^l + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) ^f (OATP1B:n, P-gp:n/BCRP:n ja CYP3A:n esto)	<i>Havaittu:</i> Elvitegraviiri	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Vosevi-valmisteen tai elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidifumaraatin yhdistelmän annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Kobisistaatti	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofoviiri	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sofosbuviiri	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voksilapreviiri	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) + sofosbuviiri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^h	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän kanssa. <i>Odottavissa:</i> ↔ Voksilapreviiri				Vosevi- tai dolutegraviiriannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	<i>Havaittu:</i> Dolutegraviiri	↔	↔	↔	
	Sofosbuviiri	↔	↔		
	Velpatasviiri	↔	↔	↔	
ROHDOSVALMISTEET					
Mäkikuisma (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↓ Sofosbuviiri ↓ Velpatasviiri ↓ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen käyttö on vasta-aiheista mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT					
Atorvastatiini	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Voksilapreviiri				Atorvastatiinia voidaan antaa samanaikaisesti Vosevi-valmisteen kanssa annoksella, joka on korkeintaan 20 mg.
Atorvastatiini (40 mg:n kerta-annos) + sofosbuviiri/velpatasviiri (400/100 mg kerran vuorokaudessa) ^f	<i>Havaittu:</i> Atorvastatiini	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		
Rosuvastatiini	Vaikutusta sofosbuviiriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviiri ↔ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri				Vosevi on vasta-aiheinen rosuvastatiinin kanssa (ks. kohta 4.3).
Rosuvastatiini (10 mg:n kerta-annos + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri 400/100/100 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) ^f (OATP1B:n ja BCRP:n esto)	<i>Havaittu:</i> Rosuvastatiini	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatiini	Vaikutuksia sofosbuviiriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviiri ↔ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri				Pravastatiinia voidaan antaa samanaikaisesti Vosevi-valmisteen kanssa annoksella, joka on korkeintaan 40 mg.
Pravastatiini (40 mg:n kerta-annos + sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) ^f (OATP1B:n esto)	<i>Havaittu:</i> Pravastatiini	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Muut statiinit (OATP1B:n esto)	Vaikutuksia fluvastatiiniin, lovastatiiniin, pitavastatiiniin ja simvastatiiniin ei ole tutkittu.				Yhteisvaikutuksia muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa ei voida sulkea pois. Samanaikaista käyttöä Vosevi-valmisteen kanssa ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET					
Metadoni	Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain sofosbuviriin kanssa. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri				Vosevi- tai metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Metadoni (Metadoniylläpitohoito [30–130 mg vuorokaudessa]) + sofosbuviri (400 mg kerran vuorokaudessa) ^f	<i>Havaittu:</i>				
	R-metadoni	↔	↔	↔	
	S-metadoni	↔	↔	↔	
	Sofosbuviri	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		
IMMUUNISALPAAJAT					
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos) ^f + sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^e (OATP1B:n tai P-gp:n tai BCRP:n esto)	<i>Havaittu:</i>				Vosevi-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
	Siklosporiini	↔	↔		
Sofosbuviri	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)			
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos) ^e + velpatasviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f	Siklosporiini	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasviiri	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Siklosporiini (600 mg:n kerta-annos) ^e + voksilapreviiri (100 mg:n kerta-annos) ^f	Siklosporiini	↔	↔		
	Voksilapreviiri	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takrolimuusi	Vaikutusta velpatasviiri- tai voksilapreviirialtistukseen ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Velpatasviiri ↔ Voksilapreviiri				Vosevi- tai takrolimuusiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisen annon alussa.
Takrolimuusi (5 mg:n kerta-annos) ^e + sofosbuviri (400 mg:n kerta-annos) ^f	<i>Havaittu:</i>				Myöhemmin tarkka seuranta ja takrolimuusiannoksen mahdollinen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	Takrolimuusi	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuviri	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		

Lääkevalmiste terapia-alueen tai mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. Keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli) ^{a, b}				Vosevi-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
	Vaikuttava aine	C _{max}	AUC	C _{min}	
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET					
Suun kautta otettava norgestimaatti/etinyyliestradioli (norgestimaattia 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg /etinyyliestradiolia 0,025 mg) + sofobuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400/100/100 mg kerran vuorokaudessa) + voksilapreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) ^f	<i>Havaittu:</i> Norelgestromiini Norgestreeli Etinyyliestradioli	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	Vosevi on vasta-aiheinen etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3). Jotakin toista ehkäisymuotoa (esim. pelkästään progestiinia sisältävää tai muuta kuin hormonimenetelmää) pitää harkita.
STIMULANTIT					
Modafiniili (P-gp:n ja CYP-entsyymien induktio)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Modafiniili ↓ Sofobuviiri ↓ Velpatasviiri ↓ Voksilapreviiri				Vosevi-valmisteen samanaikaista käyttöä modafiniilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

- Tutkimuslääkevalmisteiden (yksinään tai yhdistelmänä) kanssa samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokineettisten parametrien keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli). Ei vaikutusta = 1,00.
- Kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen alaraja 70 %.
- Nämä lääkevalmisteet kuuluvat ryhmään, jossa voidaan ennustaa olevan samankaltaisia yhteisvaikutuksia.
- Bioekvivalenssi-/vastaavuusraja 80–125 %.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %.
- Annettiin efavirentsin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kiinteäannoksena yhdistelmänä.
- Annettiin sofobuviirin ja velpatasviirin kiinteäannoksena yhdistelmänä.
- Annettiin emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviirialafenamidin kiinteäannoksena yhdistelmänä.
- Annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kiinteäannoksena yhdistelmänä.
- Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 50–200 %.
- Annettiin elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin kiinteäannoksena yhdistelmänä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) sofobuviirin, velpatasviirin, voksilapreviirin tai Vosevi-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Sofobuviiri

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Ei ole ollut mahdollista täysin arvioida sofobuviirilla saavutettavan altistuksen raja-arvoja rotilla verrattuna altistukseen ihmisillä käytettäessä suositeltua kliinistä annosta (ks. kohta 5.3).

Velpatasviiri

Eläinkokeissa on havaittu mahdollinen yhteys lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3).

Voksilapreviiri

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Vosevi-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sofosbuviiri, sen metaboliitit, velpatasviiri tai voksilapreviiri ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet sofosbuviirin metaboliittien ja velpatasviirin erittyvän rintamaitoon. Kun valmistetta annettiin imettäville rotille, poikasten plasmassa havaittiin voksilapreviiria.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi Vosevi-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Vosevi-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että sofosbuviirilla, velpatasviirilla tai voksilapreviirilla olisi haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vosevi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 8 viikon ajan saaneista potilaista 0,1 % lopetti hoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi. Yksikään sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 12 viikon ajan saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa pysyvästi haittavaikutusten vuoksi vaiheen 2 ja 3 kliinisissä pivotaalitutkimuksissa.

Haittavaikutustaulukko

Vosevi-valmisteen haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset on esitetty taulukossa 3. Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 3: Vosevi-valmisteen käytön yhteydessä todetut haittavaikutukset

Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi
Yleinen	vatsakipu, heikentynyt ruokahalu, oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen	ihottuma
Melko harvinainen	angioedeema ^a
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleinen	lihaskipu
Melko harvinainen	lihaskouristus
<i>Laboratoriotutkimukset:</i>	
Yleinen	suurentunut kokonaisbilirubiiniarvo

a. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää sisältävien valmisteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa todettu haittavaikutus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämen rytmihäiriöt

Vakavia bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviiria sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin ja/tai muiden sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ihosairaudet

Esiintymistiheys tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Poikkeavat laboratorioarvot

Kokonaisbilirubiini

Vaiheen 3 tutkimuksissa havaittiin, että kokonaisbilirubiiniarvo suureni enintään arvoon, joka oli 1,5-kertainen normaaliin ylärajaan nähden, 4 %:lla potilaista, joilla ei ollut kirroosia, ja 10 %:lla potilaista, joilla oli kompensoitunut kirroosi, koska voksilapreviiri estää OATP1B1:tä ja OATP1B3:a. Kokonaisbilirubiinin arvot pienentyivät Vosevi-hoidon päätyttyä.

Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt

Sofosbuviirin turvallisuutta kiinteäannoksisena yhdistelmänä joko ledipasviirin tai velpatasviirin kanssa on tutkittu 154 potilaalla, joilla oli dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (tutkimukset 4062 ja 4063). Tässä tutkimuksessa altistus sofosbuviirin metaboliitille GS-331007 oli 20-kertainen, mikä ylitti pitoisuudet, joilla haittavaikutuksia on havaittu prekliinisissä tutkimuksissa. Tässä niukassa kliinisiä tietoja koskevassa turvallisuusaineistossa haittatapahtumien ja kuolemien esiintyvyys ei ollut selvästi suurempi verrattuna siihen, mitä on odotettavissa ESRD-potilailla.

Pediatriset potilaat

Vosevi-valmisteen turvallisuusarviointi vähintään 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla perustuu tietoihin 21 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkeainetta (DAA) ja joilla oli genotyyppin 1, 2, 3 tai 4 HCV-infektio (ilman kirroosia). Heitä hoidettiin Vosevi-valmisteella 8 viikon ajan vaiheen 2 avoimessa kliinisessä lääketutkimuksessa (tutkimus 1175). Tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä Vosevi-tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat dokumentoidut annokset, jotka annettiin kerta-annoksina, olivat sofosbuviirilla 1 200 mg, velpatasviirilla 500 mg ja voksilapreviirilla 900 mg. Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa vapaaehtoiset saivat sofosbuviiria ja velpatasviiria, ei havaittu odottamattomia vaikutuksia näillä annostasoilla, ja haittatapahtumat olivat esiintymistiheydeltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin lumelääkeryhmissä. Voksilapreviiria 900 mg saaneilla potilailla yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli (34 %), pahoinvointi (17 %) ja päänsärky (9 %).

Spesifistä vastalääkettä Vosevi-valmisteen yliannostukseen ei ole saatavilla. Yliannostustapauksessa potilasta täytyy tarkkailla myrkytysoireiden varalta. Vosevi-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat yleinen tukihoito, kuten peruselintoimintojen seuranta, ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Hemodialyysillä voidaan tehokkaasti poistaa sofosbuviirin pääasiallista verenkierrossa olevaa

metaboliittia GS-331007:ää; tällöin erittymissuhde on 53 %. Hemodialyysi ei todennäköisesti saa aikaan velpatasviirin tai voksilapreviirin merkittävää poistumista, koska velpatasviiri ja voksilapreviiri sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP56

Vaikutusmekanismi

Sofosbuviiri on HCV:n NS5B:n RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (virusreplikaatiolle välttämätön entsyymi) pan-genotyypinen estäjä. Sofosbuviiri on nukleotidirakenteinen aihiolääke, joka muuttuu solunsisäisessä metaboliassa farmakologisesti aktiiviseksi uridiinianalogitriposfaatiksi (GS-461203), jonka NS5B-polymeraasi voi liittää HCV-RNA:han ja joka toimii ketjun katkaisijana. Biokemiallisessa määrittämisessä GS-461203 esti HCV-genotyypeistä 1b, 2a, 3 ja 4a peräisin olleen rekombinantin NS5B:n polymeraasiaktiivisuutta. GS-461203 ei ole ihmisen DNA- tai RNA-polymeraasin estäjä eikä mitokondriaalisen RNA-polymeraasin estäjä.

Velpatasviiri on pan-genotyypinen hepatiitti C -viruksen (HCV) estäjä, jonka vaikutus kohdistuu HCV:n NS5A-proteiiniin, joka on välttämätön virusreplikaatiossa.

Voksilapreviiri on pan-genotyypinen HCV:n NS3/4A-proteaaasin estäjä. Voksilapreviiri toimii ei-kovalenttisena, reversiibelinä NS3/4A-proteaaasin estäjänä.

Antiviraalinen aktiivisuus

Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin EC₅₀-arvot laboratoriokannoista saatuja, NS5B:n, NS5A:n ja NS3-proteaaasin sekvenssejä koodaavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja kohtaan on esitetty taulukossa 4. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin EC₅₀-arvot kliinisiä isolaatteja kohtaan on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 4: Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin aktiivisuus täysimittaisia tai kimeerisiä laboratorioreplikoneja vastaan

Replikonin genotyyppi	Sofosbuviirin EC ₅₀ , nM ^a	Velpatasviirin EC ₅₀ , nM ^a	Voksilapreviirin 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: tieto ei saatavilla

- Keskiarvo useista samalla laboratorioreplikonilla tehdyistä kokeista.
- Testaukseen käytettiin genotyypin 2b, 5a tai 6a NS5B-geenejä kantavia stabiileja kimeerisiä 1b-replikoneja.
- Tiedot täysimittaisten NS5A-replikonien tai kimeeristen täysimittaisia NS5A-geenejä kantavien NS5A-replikonien eri kannoista, jotka sisältävät L31- tai M31-polymorfismeja.
- Tiedot kimeerisestä NS5A-replikonista, joka sisältää NS5A-aminohapot 9–184.
- Vakaat solulinjat, jotka ilmentävät Renilla-lusiferaaseja koodaavia replikoneja.
- Tiedot on saatu lyhytaikaisesti transfektoiduista replikoneista.

Taulukko 5: Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin aktiivisuus kliinisistä isolaateista saatuja NS5A:n, NS5B:n tai NS3-proteasiin sisältäviä transienteja replikoneja vastaan

Replikonin genotyyppi	Kliinisistä isolaateista saadut NS5B:n sisältävät replikonit		Kliinisistä isolaateista saadut NS5A:n sisältävät replikonit		Kliinisistä isolaateista saadut NS3-proteasiin sisältävät replikonit	
	Kliinisten isolaattien määrä	Sofosbuviirin mediaani-EC ₅₀ , nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	Velpatasviirin mediaani-EC ₅₀ , nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	Voksilapreviirin mediaani-EC ₅₀ , nM (vaihteluväli)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)	58	0,59 (0,14–19,16)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)	29	0,50 (0,19–2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006–0,364)	18	2,8 (1,78–6,72)
2b	14	30 (14–81)	16	0,002 (0,0003–0,007)	43	2,1 (0,92–8,3)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)	32	6,3 (1,3–21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)	58	0,52 (0,12–1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)	11	0,85 (0,41–1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)	16	1,8 (0,87–5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)	15	2,7 (0,23–7,35)
6c	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)	12	0,2 (0,12–0,43)

NA = tieto ei saatavilla

40-prosenttisella ihmisen seerumilla ei ollut vaikutusta sofosbuviirin aktiivisuuteen HCV-virusta vastaan, mutta se vähensi velpatasviirin aktiivisuutta genotyypin 1a HCV-replikoneja vastaan 13-kertaisesti ja voksilapreviirin vastaavaa aktiivisuutta 6,8-kertaisesti.

Resistenssi

Sohviljelyssä

Sofosbuviirilla NS5B-substituutio S282T valikoitui genotyyppien 1–6 replikoneissa, ja siihen liittyi 2–18-kertaisesti heikentynyt sofosbuviiriherkkyys.

Velpatasviirilla genotyyppien 1–6 replikoneissa resistenssiin liittyvät substituutiot, jotka valikoituivat vähintään kahdessa genotyypissä, olivat L31I ja Y93H. NS5A:n resistenssiin liittyvien varianttien (resistance associated variant, RAV) kohdennettu mutageneesi osoitti, että substituutioita, jotka aiheuttivat velpatasviiriherkkyyden > 100-kertaisen heikentymisen, olivat M28G, A92K ja Y93H/N/R/W genotyypissä 1a, A92K genotyypissä 1b, C92T ja Y93H/N genotyypissä 2b, Y93H genotyypissä 3 sekä L31V ja P32A/L/Q/R genotyypissä 6. Mikään yksittäinen genotyypeillä 2a, 4a tai 5a testattu RAV-variantti ei tuottanut velpatasviiriherkkyyden > 100-kertaista heikentymistä.

Voksilapreviirilla genotyypin 1–6 replikoneissa vähintään kahdessa genotyypissä valikoituneet resistenssiin liittyvät substituutiot olivat Q41H, A156V/T/L ja D168E/H/Y. Tunnettujen NS3-RAV-varianttien kohdennettu mutageneesi osoitti, että substituutioita, jotka aiheuttivat voksilapreviiriherkkyyden > 100-kertaisen heikentymisen, olivat A156V, A156T tai A156L genotyypeissä 1a, 1b, 2a, 3a ja 4. Mikään yksittäinen genotyypeillä 2b, 5a tai 6a testattu RAV ei tuottanut voksilapreviiriherkkyyden > 100-kertaista heikentymistä.

Sekä velpatasviirilla että voksilapreviirilla RAV-varianttien yhdistelmät saivat usein aikaan suuremman herkkyyden heikentymisen kuin yksittäiset RAV-variantit.

Ristiresistenssi soluviljelyssä

Voksilapreviiri on aktiivinen *in vitro* useimpia ensimmäisen sukupolven NS3/4A-proteaasin estäjille resistenssiä tuottavia NS3-RAV-variantteja vastaan. Lisäksi velpatasviiri on aktiivinen *in vitro* useimpia ledipasviirille ja daklatasviirille resistenssiä tuottavia NS5A-RAV-variantteja vastaan. Sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri olivat täysin aktiivisia sellaisia substitutioita vastaan, jotka liittyivät resistenssiin eri vaikutusmekanismeilla toimivien virukseen vaikuttavien lääkeaineiden muille ryhmille, esim. voksilapreviiri oli täysin aktiivinen NS5A- ja NS5B-NI-RAV-variantteja vastaan.

Kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimukset virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa saaneilla aikuisilla potilailla

263 potilaasta, jotka olivat saaneet NS5A:n estäjää ja jotka saivat sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 12 viikon ajan POLARIS-1-tutkimuksessa (ks. taulukko 10), seitsemän potilasta (3 %) (kahdella genotyyppi 1, neljällä genotyyppi 3 ja yhdellä genotyyppi 4) ei saavuttanut pitkäkestoista virologista vastetta (SVR12, sustained virologic response) ja soveltui resistenssianalyysiin; kuusi potilasta sai relapsin ja yhdellä vaste menetettiin, ja potilaan farmakokineettiset tiedot vastasivat hoidon noudattamatta jättämistä. Potilaalle, jonka genotyyppi oli 1a ja jonka vaste menetettiin, kehittyivät NS5A RAV -variantit L31M ja Y93H. Yhdelle potilaalle, jonka genotyyppi oli 4d ja joka sai relapsin, kehittyi NS5A RAV -variantti Y93H. Yhtään NS3:n, NS5A:n tai NS5B:n nukleosidirakenteisen estäjän (NI) RAV-varianttia ei ilmennyt viidellä muulla potilaalla, jotka saivat relapsin.

Niistä 182 potilaasta, jotka olivat saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa ja jotka saivat sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 12 viikon ajan POLARIS-4-tutkimuksessa (ks. taulukko 11), yksi potilas (1 %) sai relapsin ja soveltui resistenssianalyysiin. Tällä potilaalla, jolla oli genotyypin 1a HCV-infektio, ei ilmennyt yhtäkään NS3:n, NS5A:n tai NS5B:n NI-RAV-varianttia.

Tutkimukset aikuisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa

POLARIS-2-tutkimuksessa sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 8 viikon ajan saaneiden hoitoryhmässä (ks. taulukko 12) yhteensä 21 potilasta 501:stä (4 %) (16:lla genotyyppi 1, kahdella genotyyppi 2, kahdella genotyyppi 4 ja yhdellä genotyyppi 5) soveltui resistenssianalyysiin relapsin vuoksi. Näistä 21 potilaasta yhdellä potilaalla todettiin virologisen epäonnistumisen yhteydessä, että virukseen olivat ilmaantuneet NS5A-RAV-variantit Q30R ja L31M. Yhdelläkään näistä 21 potilaasta ei virologisen epäonnistumisen yhteydessä todettu virukseen ilmaantuneita NS3- tai NS5B-NI-RAV-variantteja. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää 12 viikon ajan saaneiden hoitoryhmässä yhteensä 3 potilasta 440:stä (1 %) (2:lla genotyyppi 1, yhdellä genotyyppi 4) soveltui resistenssianalyysiin relapsin vuoksi. Näistä 3 potilaasta yhdellä potilaalla (33 %) todettiin virologisen epäonnistumisen yhteydessä, että virukseen olivat ilmaantuneet NS5A-RAV-variantti Y93N. Yhdelläkään näistä 3 potilaasta ei todettu virukseen ilmaantuneita NS3- tai NS5B-NI-RAV-variantteja.

POLARIS-3-tutkimuksessa sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 8 viikon ajan saaneiden hoitoryhmässä (ks. taulukko 14) kaksi potilasta 110:stä (2 %) (genotyyppi 3) soveltui resistenssianalyysiin relapsin vuoksi. Kummallekaan näistä potilaista ei ilmaantunut NS3-, NS5A- tai NS5B-NI-RAV-variantteja. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää 12 viikon ajan saaneiden hoitoryhmässä 2 potilasta 109:stä (2 %) soveltui resistenssianalyysiin virologisen epäonnistumisen vuoksi. Kummallakin näistä potilaista todettiin virologisen epäonnistumisen yhteydessä, että virukseen oli ilmaantunut NS5A RAV Y93H -variantti. Kummallekaan näistä potilaista ei ilmaantunut NS3- tai NS5B-NI-RAV-variantteja.

Lähtötilanteen HCV:n resistenssiin liittyvien varianttien vaikutus hoitotulokseen

Tutkimukset virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa saaneilla aikuisilla potilailla

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS3- ja NS5A-RAV-varianttien ja hoitotuloksen välillä potilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa ja jotka saivat sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 12 viikon ajan POLARIS-1- ja POLARIS-4-tutkimuksissa. Analyysien tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: SVR12 virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa saaneilla potilailla, joilla oli tai ei ollut lähtötilanteessa NS3- tai NS5A-RAV-variantteja, tutkimuksittain

	Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä 12 viikon ajan	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Ei NS3- tai NS5A-RAV-variantteja	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Mikä tahansa NS3- tai NS5A-RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Vain NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Vain NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 ja NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV-variantit, joita ei määritetty sekä NS3:lle että NS5A:lle ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Potilaat, joilla NS3:n ja/tai NS5A:n geenisekvensointi epäonnistui.

SVR12 saavutettiin 18 potilaalla (95 %) 19 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa POLARIS-1-tutkimuksessa NS5B-NI-RAV-variantteja, mukaan lukien kaksi potilasta, joilla virukseen oli ilmaantunut S282T-NS5B-NI-RAV-variantti lähtötilanteen NS5A-RAV-varianttien lisäksi. POLARIS-4-tutkimuksessa yhteensä 14 potilaalla oli virukseen ilmaantunut NS5B-NI-RAV-variantteja lähtötilanteessa, ja kaikki saavuttivat SVR12:n.

Tutkimukset aikuisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa

Analyyseja suorittamalla tutkittiin yhteyttä lähtötilanteessa olemassa olleiden NS3- ja NS5A-RAV-varianttien ja hoitotuloksen välillä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa ja jotka saivat sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää 8 viikon ajan POLARIS-2- ja POLARIS-3-tutkimuksissa. Analyysien tulokset on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: SVR12 potilailla, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa ja joilla oli tai ei ollut NS3- tai NS5A-RAV-variantteja lähtötilanteessa, tutkimuksittain

	Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmä 8 viikon ajan	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Ei NS3- tai NS5A-RAV-variantteja	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Mikä tahansa NS3- tai NS5A-RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Vain NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Vain NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 ja NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV-variantit, joita ei määritetty sekä NS3:lle että NS5A:lle ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Potilaat, joilla NS3:n ja/tai NS5A:n geenisekvensointi epäonnistui.

SVR12 saavutettiin kaikilla 39 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa NS5B-NI-RAV-variantteja POLARIS-2-tutkimuksessa, ja kahdella potilaalla kolmesta (67 %) POLARIS-3-tutkimuksessa. NS5B-NI-RAV-varianttia S282T ei todettu yhdelläkään potilaalla POLARIS-2- ja POLARIS-3-tutkimuksissa. POLARIS-2-tutkimuksen genotyypin 1a potilailla SVR12:n saavuttaneiden osuus oli 87 % (53/61) tutkittavilla, joilla oli Q80K/L/R-RAV-variantteja, ja 94 % (99/105) tutkittavilla, joilla ei ollut Q80K/L/R-RAV-variantteja.

Tutkimus pediatriisilla potilailla

Lähtötilanteen NS3-, NS5A- ja NS5B-sekvenssit saatiin vaiheen 2 tutkimuksessa 21 pediatriiselta 12–17-vuotiaalta potilaalta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä. 21 potilaan joukossa todettiin lähtötilanteessa NS3 yhdellä, NS5A kymmenellä ja/tai NS5B-NI-RAV kolmella potilaalla. 8 viikkoa kestäneen Vosevi-hoidon jälkeen kaikki 21 potilasta saavuttivat SVR12-vasteen, mukaan lukien potilaat, joilla oli lähtötilanteessa NS3-, NS5A- ja/tai NS5B-NI-RAV-variantteja.

Kliininen teho

Vosevi-valmiste (sofosbuviri [SOF] / velpatasviri [VEL] / voksilapreviiri [VOX]) tehoa arvioitiin neljässä vaiheen 3 tutkimuksessa genotyypin 1–6 HCV-infektiota sairastavilla aikuisilla potilailla, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi. Kahdessa tutkimuksessa potilaat olivat aiemmin saaneet ja kahdessa tutkimuksessa potilaat eivät olleet aiemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä. Tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 8. Kaikkien tutkimusten demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 8: Vosevi-valmisteella tehdyt tutkimukset

Tutkimus	Potilasryhmä	Tutkimusryhmät ja kestot (hoidettujen potilaiden määrä)	Muuta tietoa tutkimuksesta
POLARIS-1 (satunnaistettu, kaksois-sokkoutettu)	NS5A:n estäjää saaneet potilaat, GT1-6, joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 12 viikon ajan (N = 263)• Lumelääke 12 viikon ajan (N = 152)	Lumekontrolloitu tutkimus, jossa potilaat, joilla oli GT1-infektio, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Potilaat, joilla oli GT2-6-infektio, otettiin mukaan ainoastaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää 12 viikon ajan saavien ryhmään.
POLARIS-4 (avoin)	Aiemmin virukseen vaikuttavaa lääkettä hoitoa saaneet potilaat (jotka eivät ole saaneet NS5A:n estäjää), GT1-6, joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 12 viikon ajan (N = 182)• SOF ja VEL 12 viikon ajan (N = 151)	Potilaat, joilla oli GT1-3-infektio, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää tai SOF/VEL-yhdistelmää 12 viikon ajan. Potilaat, joilla oli GT4-6-infektio, otettiin mukaan ainoastaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää 12 viikon ajan saavien ryhmään.
POLARIS-2 (avoin)	Potilaat, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä, GT 1, 2, 4, 5 tai 6, ja joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia GT 3, ei kirroosia	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 8 viikon ajan• (N = 501) SOF/VEL 12 viikon ajan (N = 440)	Potilaat, joilla oli GT1-4-infektio, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää 8 viikon ajan tai SOF/VEL-yhdistelmää 12 viikon ajan. Potilaat, joilla oli GT5-6-infektio, otettiin mukaan ainoastaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää 8 viikon ajan saavien ryhmään.
POLARIS-3 (avoin)	Potilaat, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä ja joilla oli GT 3 ja kirroosi	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 8 viikon ajan (N = 110)• SOF/VEL 12 viikon ajan (N = 109)	Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan SOF/VEL/VOX-yhdistelmää 8 viikon ajan tai SOF/VEL-yhdistelmää 12 viikon ajan.

DAA: virukseen vaikuttava lääkeaine; GT: genotyyppi; SOF: sofosbuviri; VEL: velpatasviri; VOX: voksilapreviiri

Taulukko 9: Tutkimuksiin POLARIS-1, POLARIS-2, POLARIS-3 ja POLARIS-4 osallistuneiden potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet

	Tutkimukset virukseen vaikuttavaa lääkettä saaneilla potilailla		Tutkimukset potilailla, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Potilaiden sijoittuminen				
Ikä (vuosina) mediaani (vaihteluväli)	59 (27–84)	58 (24–85)	55 (18–82)	56 (25–75)
Miesten osuus	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Etninen ryhmä</i>				
Mustaihoinen/afroamerikkalainen	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Valkoihoinen	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Latinalaisamerikkalainen	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotyyppi</i>				
Genotyyppi 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotyyppi 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotyyppi 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotyyppi 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotyyppi 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotyyppi 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotyyppi 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNA \geq 800 000 IU/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompensoitunut kirroosi	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Tutkimuskeskus</i>				
Yhdysvalloissa	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Yhdysvaltojen ulkopuolella	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Seerumin HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana käyttäen COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman -HCV-testiä (versio 2.0), jossa kvantitatiivisen määrittelyn alaraja (LLOQ) oli 15 IU/ml. Ensisijainen päätetapahtuma, jolla määritettiin HCV-infektioista parantuneiden osuus, oli pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR12), joka määriteltiin seuraavasti: HCV-RNA alle LLOQ:n 12 viikon kohdalla hoidon lopettamisen jälkeen.

Kliiniset tutkimukset virukseen vaikuttavaa lääkettä saaneilla potilailla

NS5A:n estäjä saaneet aikuiset (POLARIS-1)

Taulukossa 10 on esitetty POLARIS-1-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut HCV-genotyyppien mukaan. POLARIS-1-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden aiemman virukseen vaikuttavan lääkähoidon epäonnistumisen ja ensimmäisen Vosevi-annoksen välisen ajan mediaani oli 39 viikkoa (vaihteluväli: 11–299 viikkoa). Lumeryhmässä ei ollut SVR4:n saavuttaneita potilaita.

Taulukko 10: SVR12 NS5A:n estäjä saaneilla potilailla HCV-genotyypeittäin POLARIS-1-tutkimuksessa*

	SOF/VEL/VOX 12 viikon ajan (n = 263)								
	Yhteensä (kaikki genotyyppit) ^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)	Yhteensä ^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)

	SOF/VEL/VOX 12 viikon ajan (n = 263)								
	Yhteensä (kaikki genotyypit) ^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)	Yhteensä ^b (n = 150)					
<i>Tulokset potilailla, joilla ei todettu SVR:ää</i>									
Hoidon- aikainen virologi- nen epä- onnistu- minen ^c	< 1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Relapsi ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Muut ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotyyppi

* Yleisimmät aikaisemmat NS5A:n estäjät olivat ledipasviiri (LDV) (51 %), daklatasviiri (27 %) ja ombitasviiri (11 %).

a. Yksi potilas, jolla oli määrittämätön genotyyppi, saavutti SVR12:n.

b. Neljällä potilaalla oli muu genotyypin 1 alatyypin kuin genotyyppi 1a tai 1b; kaikki neljä potilasta saavuttivat SVR12:n.

c. Farmakokineettiset tiedot sen yhden potilaan kohdalla, jolla tapahtui hoidon aikainen virologinen epäonnistuminen, vastasivat hoidon noudattamatta jättämistä.

d. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidon aikaisessa arvioinnissa.

e. ”Muut”-luokkaan kuuluvat potilaat, joiden tietoja puuttui ja jotka lopettivat hoidon ennen virologista suppressiota.

Virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa saaneet aikuiset, jotka eivät olleet saaneet NS5A:n estäjää (POLARIS-4)

Taulukossa 11 on esitetty SVR12 HCV-genotyypin ja virologisen hoitotuloksen mukaan POLARIS-4-tutkimuksessa. POLARIS-4-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden aiemman virukseen vaikuttavan lääkehoidon epäonnistumisen ja ensimmäisen Vosevi-annoksen tai sofosbuviri/velpatasviiriannoksen välisen ajan mediaani oli 76 viikkoa (vaihteluväli: 10–549 viikkoa).

Taulukko 11: SVR12 HCV-genotyypin ja virologisen hoitotuloksen mukaan POLARIS-4-tutkimuksessa

	SOF/VEL/VOX 12 viikon ajan (n = 182)	SOF/VEL 12 viikon ajan (n = 151)
SVR12 yhteensä	98 % (178/182)	90 % (136/151)
Genotyyppi 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotyyppi 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotyyppi 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotyyppi 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotyyppi 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotyyppi 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Hoitotulokset potilailla, joilla ei todettu SVR:ää</i>		
Hoidon aikainen virologinen epäonnistuminen ^a	0/182	1 % (1/151)
Relapsi ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Muut ^c	2 % (3/182)	0/151

a. Suurimmalla osalla (85 %) potilaista sofosbuviriä sisältänyt aikaisempi hoito oli epäonnistunut.

b. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidon aikaisessa arvioinnissa.

c. ”Muut”-luokkaan kuuluvat potilaat, joiden tietoja puuttui ja jotka lopettivat hoidon ennen virologista suppressiota.

Kliiniset tutkimukset potilailla, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa Aikuiset, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkehoitoa ja joilla on genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 HCV-infektio (POLARIS-2)

Taulukossa 12 on esitetty POLARIS-2-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut HCV-genotyypin ja virologisen hoitotuloksen mukaan.

Taulukko 12: SVR12 HCV-genotyypin ja virologinen hoitotuloksen mukaan POLARIS-2-tutkimuksessa*

	SOF/VEL/VOX 8 viikon ajan (n = 501)	SOF/VEL 12 viikon ajan (n = 440)
SVR12 yhteensä^a	95 % (477/501)	98 % (432/440)
Genotyyppi 1 ^b	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotyyppi 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotyyppi 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotyyppi 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotyyppi 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotyyppi 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotyyppi 5	94 % (17/18)	0/0
Genotyyppi 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Hoitotulokset potilailla, joilla ei todettu SVR:ää</i>		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/501	0/440
Relapsi ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Muut ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % POLARIS-2-tutkimukseen osallistuneista potilaista oli saanut aikaisemmin interferonipohjaista hoitoa.

a. SOF/VEL/VOX-ryhmässä kaksi potilasta, joiden genotyyppi oli määrittämätön, saavutti SVR12:n.

b. Kahdella potilaalla oli muu genotyypin 1 alatyppi kuin genotyyppi 1a tai genotyyppi 1b; molemmat potilaat saavuttivat SVR12:n.

c. Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidonaikaisessa arvioinnissa.

d. ”Muut”-luokkaan kuuluvat potilaat, joiden tietoja puuttui ja jotka lopettivat hoidon ennen virologista suppressiota.

POLARIS-2-tutkimuksessa ei osoitettu vähintään samanveroisuutta 8 viikon mittaiselle Vosevi-hoidolle verrattuna 12 viikon mittaiseen hoitoon sofosbuviriilla ja velpatasviriilla, kun ennalta määritelty marginaali oli -5 %. Ero SVR12:ssa johtui pienempään vasteen saaneiden määrään potilailla, joilla oli genotyypin 1a infektio ja/tai kirroosi. Potilailla, joilla oli genotyypin 1 infektio mutta ei kirroosia ja joita hoidettiin Vosevi-valmisteella 8 viikon ajan, hoitotulokseen vaikuttivat seuraavat lähtötason tekijät: painoindeksi ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV-variantit, IL28B ei-CC, HCV RNA ≥ 800 000 IU/ml. SVR12 oli 98 % potilailla, joilla oli enintään kaksi tekijää, ja 81 % potilailla, joilla oli kolme tai neljä tekijää. Taulukossa 13 on esitetty POLARIS-2-tutkimuksessa todetut SVR12-luvut HCV-genotypeittäin ja sen mukaan, oliko potilailla kirroosi vai ei.

Taulukko 13: SVR12 HCV-genotyypin ja virologisen hoitotuloksen mukaan potilailla, jotka saivat Vosevi-valmistetta 8 viikon ajan tutkimuksessa POLARIS-2 ja joilla oli kirroosi tai ei ollut kirroosia

	SOF/VEL/VOX 8 viikon ajan	
	Ei kirroosia (411/501)	Kirroosi (90/501)
SVR12^a yhteensä	96 % (395/411)	91 % (82/90)
Genotyyppi 1 ^b	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotyyppi 1a	92 % (109/118) ^c	90 % (46/51)
Genotyyppi 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotyyppi 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotyyppi 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotyyppi 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotyyppi 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotyyppi 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)

	SOF/VEL/VOX 8 viikon ajan	
	Ei kirroosia (411/501)	Kirroosi (90/501)
<i>Hoitotulos potilailla, joilla ei todettu SVR:ää</i>		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/411	0/90
Relapsi ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Muut ^e	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- Kaksi potilasta, joilla ei ollut kirroosia ja joiden genotyyppi oli määrittämätön, saavutti SVR12:n SOF/VEL/VOX-ryhmässä.
- Yhdellä potilaalla, jolla ei ollut kirroosia, oli muu genotyypin 1 alatyppi kuin genotyyppi 1a tai genotyyppi 1b; potilas saavutti SVR12:n.
- SVR12 on 89 % genotyypin 1a potilailla, jotka oli otettu mukaan tutkimukseen yhdysvaltalaisissa tutkimuskeskuksissa, ja 97 % genotyypin 1a potilailla, jotka oli otettu mukaan tutkimukseen Yhdysvaltain ulkopuolisissa tutkimuskeskuksissa.
- Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidon aikaisessa arvioinnissa.
- "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, joiden tietoja puuttui ja jotka lopettivat hoidon ennen virologista suppressiota.

Aikuiset, jotka eivät olleet saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä ja joilla oli genotyypin 3 HCV-infektio ja kompensoitunut kirroosi (POLARIS-3)

Taulukossa 14 on esitetty SVR12-luvut ja virologiset hoitotulokset POLARIS-3-tutkimuksessa.

Taulukko 14: SVR12 ja virologiset hoitotulokset POLARIS-3-tutkimuksessa (HCV-genotyyppi 3 ja kompensoitunut kirroosi)*

	SOF/VEL/VOX 8 viikon ajan (n = 110)	SOF/VEL 12 viikon ajan (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Hoitotulos potilailla, joilla ei todettu SVR:ää</i>		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/110	1 % (1/109)
Relapsi ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Muut ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

- * 29 % POLARIS-3-tutkimukseen osallistuneista potilaista oli saanut aikaisemmin interferonipohjaista hoitoa.
- Relapsin nimittäjä on niiden potilaiden lukumäärä, joilla HCV-RNA oli < LLOQ viimeisessä hoidon aikaisessa arvioinnissa.
 - "Muut"-luokkaan kuuluvat potilaat, joiden tietoja puuttui ja jotka lopettivat hoidon ennen virologista suppressiota.

Aikuiset, jotka olivat saaneet aiemmin sofosbuviriä ja velpatasviiriä sisältävää hoitoa

12 viikon mittaista Vosevi-hoitoa arvioitiin potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin sofosbuviriä ja velpatasviiriä sisältävää hoitoa. Aiemman hoidon ja uusintahoidon välillä kuluneen ajan mediaani oli 414 päivää (vaihteluväli 198 – 1 271). Tutkimukseen otettiin mukaan 31 potilasta, joista 74 % (23/31) oli miehiä, 81 % (25/31) oli valkoihoisia, 71 %:lla (22/31) painoindeksi oli lähtötilanteessa < 30 kg/m², 48 %:lla (15/31) oli kompensoitunut kirroosi, 58 % (18/31) oli saanut aiemmin sofosbuviriä, velpatasviiriä ja voksilapreviiriä ja 42 % (13/31) oli saanut aiemmin sofosbuviriä ja velpatasviiriä. Suurimmalla osalla potilaista oli genotyypin 1 (61 % [19/31]; 1a, 48 % [15/31]; 1b, 13 % [4/31]) tai genotyypin 3 (26 % [8/31]) HCV-infektio. SVR12:n saavuttaneiden osuus oli yhteensä 100 % (31/31).

Iäkkäät

Vosevi-valmisteella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 189 vähintään 65-vuotiaasta potilasta (17 % potilaiden kokonaismäärästä vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa). Vähintään 65-vuotiailla havaittiin kaikissa hoitoryhmissä yhtä paljon vasteita kuin alle 65-vuotiailla.

Pediatriiset potilaat

8 viikkoa kestäneen, sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmällä annetun hoidon tehoa HCV-infektion saaneilla vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla arvioitiin vaiheen 2 avoimessa kliinisessä lääketutkimuksessa (tutkimus 1175) 21 potilaalla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet virukseen vaikuttavaa lääkettä.

Näiden 21 hoidetun potilaan iän mediaani oli 14 vuotta (vaihteluväli 12–16); 62 % potilaista oli naispuolisia, 76 % valkoihoisia, 5 % mustaihoisia, 10 % aasialaisia ja 10 % latinalaisamerikkalaisia. Keskimääräinen paino oli 54 kg (vaihteluväli 38–86 kg); keskimääräinen painoindeksi oli 20,5 kg/m² (vaihteluväli 17–32 kg/m²); ja 52 %:lla HCV-RNA-arvo lähtötilanteessa oli ≥ 800 000 IU/ml. Niiden

potilaiden osuus, joilla oli genotyypin 1, 2, 3 tai 4 HCV oli 29 %, 19 %, 43 % ja 10 %, eikä yhdelläkään potilaalla ollut tiedetysti kirroosia. Suurin osa potilaista (76 %) oli saanut infektion vertikaalisen transmission kautta. SVR12:n saavuttaneiden osuus oli yhteensä 100 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sofosbuviiriin, GS-331007:n, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä ja kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla.

Sofosbuviiri

Kun Vosevi-valmistetta annettiin suun kautta, sofosbuviiri imeytyi nopeasti ja huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 2 tuntia annoksen antamisen jälkeen. GS-331007:n huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen. HCV-infektiopotilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sofosbuviiriin (n = 1 038) keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 1 665 ng•hr/ml ja C_{max} oli 678 ng/ml; GS-331007:n (n = 1 593) keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 12 834 ng•hr/ml ja C_{max} oli 744 ng/ml. Sofosbuviiriin ja GS-331007:n AUC₀₋₂₄ ja C_{max} olivat samanlaiset terveillä aikuisilla tutkimushenkilöillä ja HCV-infektiopotilailla.

Velpatasviiri

Velpatasviiriin huippupitoisuuden mediaani plasmassa havaittiin 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen. HCV-infektiopotilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella velpatasviiriin (n = 1 595) keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 4 041 ng•hr/ml ja C_{max} oli 311 ng/ml. Terveisiin tutkittaviin (n = 137) verrattuna velpatasviiriin AUC₀₋₂₄ oli 41 % pienempi ja C_{max} oli 39 % pienempi HCV-infektiopotilailla.

Voksilapreviiri

Voksilapreviiriin huippupitoisuuden mediaani havaittiin 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen. HCV-infektiopotilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella voksilapreviiriin (n = 1 591) keskimääräinen vakaan tilan AUC₀₋₂₄ oli 2 577 ng•hr/ml ja C_{max} oli 192 ng/ml. Terveisiin tutkittaviin (n = 63) verrattuna sekä voksilapreviiriin AUC₀₋₂₄ ja C_{max} oli 260 % suurempi HCV-infektiopotilailla.

Ruoan vaikutus

Kun Vosevi-valmistetta tai sen yksittäisiä aineita yhdessä annettiin aterian yhteydessä, sofosbuviiriin AUC_{0-inf} oli 64 % – 144 % suurempi ja C_{max} 9 % – 76 % suurempi, velpatasviiriin AUC_{0-inf} oli 40 % – 166 % suurempi ja C_{max} 37 % – 187 % suurempi, ja voksilapreviiriin AUC_{0-inf} oli 112 % – 435 % suurempi ja C_{max} 147 % – 680 % suurempi. GS-331007:n AUC_{0-inf} ei muuttunut, ja sen C_{max} oli 19 % – 35 % pienempi, kun Vosevi-valmistetta tai sen yksittäisiä aineita yhdessä annettiin aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Sofosbuviiri sitoutuu noin 61–65-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta välillä 1–20 µg/ml. GS-331007:n sitoutuminen proteiineihin oli hyvin vähäistä ihmisen plasmassa. Kun terveille tutkittaville oli annettu 400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuviirikerta-annos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde oli noin 0,7.

Velpatasviiri sitoutuu > 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, ja sitoutuminen on lääkepitoisuudesta riippumatonta välillä 0,09–1,8 µg/ml. Kun terveille tutkittaville oli annettu 100 mg:n [¹⁴C]-velpatasviirikerta-annos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde vaihteli välillä 0,5–0,7.

Voksilapreviiri sitoutuu noin > 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Kun terveille tutkittaville oli annettu 100 mg:n [¹⁴C]-voksilapreviirikerta-annos, [¹⁴C]-radioaktiivisuuden veri-plasmasuhde vaihteli välillä 0,5–0,8.

Biotransformaatio

Sofosbuviri metaboloituu laajalti maksassa, jossa siitä muodostuu farmakologisesti aktiivista nukleosidianalogitriofosfaattia GS-461203. Metabolisen aktivaation reittiin sisältyvät karboksyyliesteriosan sekventiaalinen hydrolyysi, jota katalysoi ihmisen katepsiini A (CatA) tai karboksyyliesteriini 1 (CES1), histidiinitriadinukleotidiä sitovan proteiinin 1 (HINT1) vaikutuksesta tapahtuva fosforamidaatin lohkeaminen ja sitten fosforylaatio, joka tapahtuu pyrimidiininukleotidin biosynteesireittiä. Defosforylaation seurauksena muodostuu nukleosidirakenteinen metaboliitti, GS-331007, jota ei voida tehokkaasti refosforyloida ja jolta puuttuu aktiivisuus HCV:ta vastaan *in vitro*. Suun kautta otetun 400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuvirikerta-annoksen antamisen jälkeen GS-331007:n osuus systeemisestä kokonaisaltistuksesta oli > 90 %.

Velpatasviiri on ensisijaisesti CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP3A4:n substraatti, jolla on hidas vaihtuvuus. 100 mg:n [¹⁴C]-velpatasviirikerta-annoksen antamisen jälkeen suurin osa (> 98 %) plasman radioaktiivisuudesta oli metaboloitumatonta lääkettä. Ihmisen plasmasta todetut metaboliitit olivat monohydroksyloitunut ja desmetyloitunut velpatasviiri. Muuttumaton velpatasviiri on merkittävin ulosteessa havaittu yhdiste.

Voksilapreviiri on ensisijaisesti CYP3A4:n substraatti, jolla on hidas vaihtuvuus. 100 mg:n [¹⁴C]-voksilapreviirikerta-annoksen antamisen jälkeen suurin osa (noin 91 %) plasman radioaktiivisuudesta oli metaboloitumatonta lääkettä. Ihmisen plasmasta todetut metaboliitit olivat hydrolysoitunut ja dehydrogenoitunut voksilapreviiri. Muuttumaton voksilapreviiri on merkittävin ulosteessa havaittu yhdiste.

Eliminaatio

400 mg:n [¹⁴C]-sofosbuvirikerta-annoksen suun kautta annon jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli yli 92 %, josta noin 80 % erittyi virtsaan, 14 % ulosteeseen ja 2,5 % uloshengitysilmaan. Suurin osa virtsaan erittyneestä sofosbuvierista oli GS-331007:ää (78 %), kun taas 3,5 % erittyi sofosbuvierina. Nämä tiedot osoittavat, että munuaispuhdistuma on GS-331007:n pääasiallinen eliminaatioreitti. Sofosbuvierin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Vosevi-valmisteen annon jälkeen oli 0,5 tuntia ja GS-331007:n vastaavasti 29 tuntia.

100 mg:n [¹⁴C]-velpatasviirikerta-annoksen suun kautta annon jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli 95 %, josta noin 0,4 % erittyi virtsaan ja 94 % ulosteeseen. Muuttumaton velpatasviiri oli merkittävin ulosteessa havaittu yhdiste, jota oli keskimäärin 77 % annetusta annoksesta. Toiseksi merkittävin yhdiste oli monohydroksyloitunut velpatasviiri (5,9 %) ja sen jälkeen desmetyloitunut velpatasviiri (3,0 %). Nämä tiedot osoittavat, että metaboloitumattoman lääkkeen erittyminen sappeen on velpatasviirin pääasiallinen eliminaatioreitti. Velpatasviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Vosevi-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 17 tuntia.

100 mg:n [¹⁴C]-voksilapreviirikerta-annoksen suun kautta annon jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli 94 %; kaikki radioaktiivisuus mitattiin ulosteesta, eikä yhtään virtsasta. Muuttumaton voksilapreviiri oli merkittävin ulosteessa havaittu yhdiste, jota oli keskimäärin 40 % annetusta annoksesta. Ulosteesta tunnistettuja voksilapreviirin metaboliitteja olivat myös des[metyylisyklopropyylisulfonamidi]-voksilapreviiri (22,1 %), joka muodostuu suolistossa; dehydro-voksilapreviiri (7,5 %); ja kaksi des-[metyylisyklopropyylisulfonamidi]-oksi-voksilapreviirin metaboliittia (5,4 % ja 3,9 %). Metaboloitumattoman lääkkeen erittyminen sappeen oli voksilapreviirin pääasiallinen eliminaatioreitti. Voksilapreviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani Vosevi-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 33 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sofosbuvierin ja GS-331007:n AUC-arvot ovat lähes suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 200–1 200 mg. Velpatasviirin AUC suurenee enemmän kuin suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 5–50 mg ja vähemmän kuin suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 50–450 mg, mikä osoittaa, että liukoisuus rajoittaa velpatasviirin imeytymistä. Voksilapreviirin (tutkittu annettuna

aterian yhteydessä) AUC suurenee enemmän kuin suhteessa annoksen suuruuteen annosalueella 100–900 mg.

Sofosbuviriin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmään liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset *in vitro*

Sofosbuviri, velpatasviiri ja voksilapreviiri ovat lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatteja, mutta GS-331007 ei ole. Voksilapreviiri, ja vähemmässä määrin velpatasviiri, ovat myös OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja. Velpatasviirin todettiin *in vitro* metaboloituvan hitaasti CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP3A4:n vaikutuksesta ja voksilapreviirin ensisijaisesti CYP3A4:n vaikutuksesta.

Sofosbuviri ja GS-331007 eivät ole lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, MRP2 (monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2), BSEP (sappisuolapumppu), OATP1B1, OATP1B3 tai OCT1 (orgaanisten kationien kuljettajaproteiini) estäjiä, eikä GS-331007 ole OAT1:n, OAT3:n OCT2:n tai MATE1:n (monilääke- ja toksiinipoistajaproteiini 1) estäjä. Sofosbuviri ja GS-331007 eivät estä tai indusoi CYP-entsyymejä tai uridiiniglukuronyylitransferaasi- (UGT-) 1A1 -entsyymejä.

Velpatasviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ja OATP2B1 estäjä, jonka osallistuminen näihin kuljettajaproteiineihin liittyviin yhteisvaikutuksiin rajoittuu lähinnä imeytymisprosessiin. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla velpatasviiri ei estä maksan kuljettajaproteiineja, joita ovat BSEP, natriumin ja taurokolaatin yhteiskuljettajaproteiini (NTCP), OATP1A2 ja OCT1, munuaisten kuljettajaproteiineja, joita ovat OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ja MATE1, tai CYP- tai UGT1A1-entsyymejä.

Voksilapreviiri on lääkkeiden kuljettajaproteiinien P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 estäjä, jonka osallistuminen näihin kuljettajaproteiineihin liittyviin yhteisvaikutuksiin rajoittuu lähinnä imeytymisprosessiin. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla voksilapreviiri ei estä maksan kuljettajaproteiinia OCT1, munuaisten kuljettajaproteiineja OCT2:ta, OAT1:tä, OAT3:a tai MATE1:tä tai CYP- tai UGT1A1-entsyymejä.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Rotu ja sukupuoli

Sofosbuviriilla, GS-331007:lla, velpatasviirilla tai voksilapreviirilla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä rodusta tai sukupuolesta johtuvia farmakokineettisiä eroja.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että analysoiduilla 18–85-vuotiailla HCV-infektiopotilailla iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sofosbuviri-, GS-331007-, velpatasviiri- tai voksilapreviirialtistukseen. Niillä 13:lla 75–84 vuoden ikäisellä potilaalla, joista oli saatavilla farmakokineettisiä tietoja, keskimääräinen altistus voksilapreviirille oli 93 % suurempi kuin 18–64 vuoden ikäisillä potilailla havaittu keskimääräinen altistus.

Munuaisten vajaatoiminta

Taulukossa 15 on yhteenvedo jäljempänä kuvatuista, heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutuksista altistuksiin Vosevi-valmisteen eri aineosille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali.

Taulukko 15: Heikentyneen munuaisten toiminnan eri vaikeusasteiden vaikutukset altistukseen (AUC) sofosbuviirille, GS-331007:lle, velpatasviirille ja voksilapreviirille verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaali

	HCV-negatiiviset tutkittavat					Tutkittavat, joilla on HCV-infektio	
	Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73 m ²)	Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m ²)	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus		Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus
				Annos annettiin 1 tunti ennen dialyysyä	Annos annettiin 1 tunti dialyysin jälkeen		
Sofosbuviiri	1,6-kertainen \uparrow	2,1-kertainen \uparrow	2,7-kertainen \uparrow	1,3-kertainen \uparrow	1,6-kertainen \uparrow	~ 2-kertainen \uparrow	1,8-kertainen \uparrow
GS-331007	1,6-kertainen \uparrow	1,9-kertainen \uparrow	5,5-kertainen \uparrow	\geq 10-kertainen \uparrow	\geq 20-kertainen \uparrow	~ 7-kertainen \uparrow	18-kertainen \uparrow
Velpatasviiri	-	-	1,5-kertainen \uparrow	-	-	-	1,4-kertainen \uparrow
Voksilapreviiri	-	-	1,7-kertainen \uparrow	-	-	-	-

Sofosbuviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 400 mg:n sofosbuviirikerta-annoksen antamisen jälkeen HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli lievä (eGFR \geq 50 ja < 80 ml/min/1,73 m²), kohtalainen (eGFR \geq 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) tai vaikea (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, ja potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 poistuu tehokkaasti hemodialyysillä ja sen poistumiskerroin on noin 53 %. Kun sofosbuviiria oli annettu 400 mg:n kerta-annos, 4 tunnin hemodialyysi poisti 18 % annetusta sofosbuviiriannoksesta.

Kun aikuisille potilaille, joilla oli HCV-infektio ja vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, annettiin sofosbuviiria 200 mg ribaviriinin kanssa (n = 10) tai sofosbuviiria 400 mg ribaviriinin kanssa (n = 10) 24 viikon ajan tai ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmää, 90/400 mg (n = 18), 12 viikon ajan, sofosbuviirin ja GS-331007:n farmakokinetiikka oli yhdenmukaista verrattuna HCV-negatiivisiin aikuisiin potilaisiin, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Velpatasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n velpatasviirikerta-annosta HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla). Voksilapreviiri ei eliminoidu munuaisten kautta.

Voksilapreviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin myös käyttäen 100 mg:n voksilapreviirikerta-annosta HCV-negatiivisilla aikuisilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla). Voksilapreviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkittavilla, joilla on dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2).

Sofosbuviirin, GS-331007:n ja velpatasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat 400/100 mg sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Farmakokineettisiä tuloksia verrattiin sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmää koskeneissa vaiheen 2/3 tutkimuksissa saatuihin tuloksiin potilailla, joilla munuaisten toiminta ei ollut heikentynyt.

Vaikka kiinteäannoksen yhdistelmän aiheuttamia sofosbuviiri-, GS-331007-, velpatasviiri- ja voksilapreviiri-altistuksia ei arvioitu suoraan Vosevi-annoksen antamisen jälkeen aikuisilla potilailla, joilla oli HCV-infektio ja dialyysyä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus, sofosbuviiri-, GS-331007- ja velpatasviiri-altistusten odotetaan olevan samanlaisia kuin havaitaan sen jälkeen, kun

annetaan sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmää 400/100 mg potilaille, joilla on HCV-infektio ja dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Sofosbuviriin farmakokinetiikkaa tutkittiin sen jälkeen, kun sofosbuviriä oli annettu 400 mg:n annoksella 7 vuorokauden ajan aikuisille HCV-infektiopotilaille, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (CPT-luokka B tai C). Verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali, sofosbuviriin AUC₀₋₂₄ oli 126 % suurempi (potilaat, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta) ja 143 % suurempi (potilaat, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta), kun taas GS-331007:n AUC₀₋₂₄ oli 18 % suurempi (kohtalainen maksan vajaatoiminta) ja 9 % suurempi (vaikea maksan vajaatoiminta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilaille osoitti, että kirroosilla (CPT-luokka A) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta altistukseen sofosbuvirille ja GS-331007:lle.

Velpatasviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta velpatasviiriä aikuisilla HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (CPT-luokka B tai C). Velpatasviiri-altistus plasmassa (AUC_{inf}) oli samanlainen potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja verrokkitutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilaille osoitti, että kirroosilla (CPT-luokka A) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta velpatasviiri-altistukseen.

Voksilapreviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin käyttäen 100 mg:n kerta-annosta voksilapreviiriä aikuisilla HCV-negatiivisilla potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (CPT-luokka B tai C). Verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali, voksilapreviirin AUC_{inf} oli 299 % suurempi potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja 500 % suurempi potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta. Voksilapreviirin sitoutumaton fraktio oli noin kaksi kertaa suurempi potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta tai normaali maksan toiminta. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla HCV-infektiopotilaille osoitti, että kirroosipotilailla (CPT-luokka A) voksilapreviiri-altistus oli 73 % suurempi kuin potilailla, joilla ei ollut kirroosia (ks. kohta 4.2).

Paino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan aikuisen potilaan painolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sofosbuviri-, velpatasviiri- tai voksilapreviiri-altistukseen.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla, vähintään 12-vuotiailla potilailla, jotka saivat kerran päivässä suun kautta sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmää annoksella 400 mg/100 mg/100 mg, sofosbuviri-, GS-331007-, velpatasviiri- ja voksilapreviiri-altistus oli verrattavissa aikuisille koituvan altistukseen.

Vosevi-valmisteen farmakokinetiikkaa pediatriisilla alle 12-vuotiailla potilailla, joiden paino on alle 30 kg, ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sofosbuviri

Sofosbuviri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo*-testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja hiiren mikrotumatesti *in vivo*. Rotilla ja kaneilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa sofosbuviriin ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Sofosbuviriin ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisena kehityksen tutkimuksessa.

Sofosbuviri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa GS-331007-altistuksilla, jotka olivat jopa 17 (hiirillä) ja 10 (rotilla) kertaa suuremmat kuin altistukset ihmisellä.

Velpatasviiri

Velpatasviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja rotan mikrotumatesti *in vivo*.

Velpatasviiri ei ollut karsinogeeninen siirtogeenisillä hiirillä tehdyssä 26 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat 67 kertaa suurempia kuin altistukset ihmisellä, eikä rotilla tehdyssä 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa altistuksilla, jotka olivat 5 kertaa suurempia kuin altistukset ihmisellä.

Velpatasviirilla ei ollut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa velpatasviirilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 23 kertaa (hiirillä) ja 4 kertaa (rotilla) suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Mahdollinen teratogeeninen vaikutus havaittiin kuitenkin kaneilla, joilla sisäelinten epämuodostumien kokonaismäärän havaittiin suurentuneen altistuneilla eläimillä, joiden AUC-altistukset olivat korkeintaan 0,5 kertaa suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Velpatasviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisen kehityksen tutkimuksissa AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 3 kertaa suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä.

Voksilapreviiri

Voksilapreviiri ei ollut genotoksinen *in vitro*- tai *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuuluivat mm. bakteerimutageenisuus, kromosomipoikkeamatesti ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä ja rotan mikrotumatesti *in vivo*.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty voksilapreviirilla.

Voksilapreviirilla ei ollut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen. Rotilla ja kaneilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa voksilapreviirilla ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 141 kertaa (rotilla) ja 4 kertaa (kaneilla) suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä. Voksilapreviirilla ei todettu olevan haittavaikutuksia jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen tai kehitykseen rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisen kehityksen tutkimuksessa AUC-altistuksilla, jotka olivat noin 238 kertaa suurempia kuin suositellulla kliinisellä annoksella todettu altistus ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kopovidoni
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalvopäällyste

Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli (E1521)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja joka sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia ja polyesterispiraalin ja silikageelikuivausainetta.

Pakkauskoko: ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi purkki).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. heinäkuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria, 100 mg velpatasviiria ja 100 mg voksilapreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1223/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletit [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA KOTELON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sofosbuviiria, 50 mg velpatasviiria ja 50 mg voksilapreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. [vain ulkopakkauksessa]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1223/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletit [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit
sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vosevi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vosevi-valmistetta
3. Miten Vosevi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vosevi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Vosevi-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tämän pakkausselosteen sisältämä tieto koskee lastasi (lue tässä tapauksessa ”lapsellesi” eikä ”sinulle”).

1. Mitä Vosevi on ja mihin sitä käytetään

Vosevi on lääke, joka sisältää vaikuttavina aineina sofosbuviiria, velpatasviiria ja voksilapreviiria samassa tablettissa. Sitä annetaan vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 30 kg painaville potilaille maksan kroonisen (pitkäaikaisen) virusinfektion eli hepatiitti C:n hoitoon.

Tämän lääkkeen vaikuttavat aineet estävät yhdessä kolmen sellaisen proteiinin toiminnan, joita C-hepatiittivirus tarvitsee kasvaakseen ja lisääntyäkseen, jolloin infektio poistuu elimistöstä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vosevi-valmistetta

Älä ota Vosevi-valmistetta

- **jos olet allerginen** sofosbuvirille, velpatasvirille, voksilapreviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

→ Jos tämä koskee sinua, **älä ota Vosevi-valmistetta ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

- **jos käytät tällä hetkellä jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **rifampisiini** ja **rifabutiini** (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävät antibiootit)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
 - **karbamatsipiini, fenobarbitaali** ja **fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä)
 - **rosuvastatiini** (kohonneen veren kolesterolin hoitamiseen tai tiettyjen sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienentämiseen käytettävä lääke)

- **dabigatraanietekсилаatti** (veritulppien ehkäisemiseen käytettävä lääke)
- **etinylliestradiolia** sisältävät lääkeaineet, useat ehkäisyvalmisteet mukaan lukien.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, jos

- **sinulla on muita maksavaivoja** kuin hepatiitti C, esimerkiksi
 - **jos sinulla on** tällä hetkellä tai ollut aikaisemmin **hepatiitti B** -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa haluta seurata vointiasi tarkemmin
 - **jos sinulle on tehty maksansiirto**
- **saat hoitoa HIV-infektioon (ihmisen immuunikatoviruksen aiheuttama infektio)**, sillä lääkäri saattaa haluta seurata vointiasi tarkemmin.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Vosevi-valmistetta, jos

- käytät tällä hetkellä tai olet käyttänyt muutamien viimeksi kuluneiden kuukausien aikana amiodaronia, jota käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon, sillä se saattaa aiheuttaa sykkeen hengenvaarallista hidastumista. Jos olet käyttänyt tätä lääkettä, lääkäri saattaa harkita sinulle muita lääkkeitä. Jos Vosevi-hoito on tarpeen, sydämen toiminnan lisäseurantaa saatetaan tarvita.
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa Vosevi-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Vosevi-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille heti, jos parhaillaan käytät tai olet viimeksi kuluneiden kuukausien aikana käyttänyt jotakin lääkettä sydänvaivoihin ja jos sinulla ilmenee hoidon aikana seuraavia oireita:

- hidas tai epäsäännöllinen syke tai rytmihäiriöitä
- hengenahdistus tai olemassa olevan hengenahdistuksen paheneminen
- rintakipu
- huimauksen tunne
- sydämentykytys
- pyörrytys tai pyörtyminen.

Verikokeet

Lääkäri antaa sinulle lähetteen verikokeeseen ennen Vosevi-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä. Verikoe otetaan, jotta

- lääkäri voi päättää, kannattaako sinun käyttää Vosevi-valmistetta ja miten pitkään
- lääkäri voi varmistaa, että hoito on tehonnut ja että olet päässyt eroon hepatiitti C -viruksesta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille, joiden paino on alle 30 kg. Vosevi-valmisteen käyttöä näille potilaille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Vosevi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Joidenkin lääkkeiden kanssa ei saa ottaa Vosevi-valmistetta. Vosevi-valmisteen ottaminen jonkin edellä mainitun lääkkeen kanssa saattaa estää lääkkeiden vaikutusta tai pahentaa haittavaikutuksia:

- **rifampisiini** ja **rifabutiini** (infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävät antibiootit)
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*) (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)

- **karbamatsipiini, fenobarbitaali ja fenytoiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä)
- **rosuvastatiini** (kohonneen veren kolesterolin hoitamiseen tai tiettyjen sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienentämiseen käytettävä lääke)
- **dabigatraanieteksilaatti** (veritulppien ehkäisemiseen käytettävä lääkeaine)
- **etinyyliestradiolia** sisältävät lääkeaineet, useat ehkäisyvalmisteet mukaan lukien.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- **amiodaroni**, käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- **rifapentiini** (infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)
- **okskarbatsepiini** (epilepsian hoitoon ja kohtausten ehkäisyyn käytettävä lääke)
- **tenofoviirisoproksiilifumaraatti** tai lääke, joka sisältää tenofoviirisoproksiilifumaraattia, käytetään HIV-infektion hoitoon
- **atatsanaviiri, efavirentsi, tai lopinaviiri**, käytetään HIV-infektion hoitoon
- **digoksiini**, käytetään sydänvaivojen hoitoon
- **modafiiniili**, käytetään unihäiriöiden hoitoon
- **atorvastatiini, pravastatiini tai muut statiinit**, käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- **siklosporiini**, käytetään immuunijärjestelmän heikentämiseen.

Vosevi-valmisteen ottaminen jonkin edellä mainitun lääkkeen kanssa saattaa estää lääkkeiden vaikutusta tai pahentaa haittavaikutuksia. Lääkärin on ehkä annettava sinulle toista lääkettä tai muutettava käyttämäsi lääkkeen annosta.

- Jos käytät **mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin** hoitoon käytettäviä lääkkeitä, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta**, koska ne voivat vähentää velpatasviirin määrää veressä. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi:
 - antasidit (kuten alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti). Nämä on otettava vähintään 4 tuntia ennen Vosevi-valmistetta tai 4 tuntia sen jälkeen.
 - protonipumpun estäjät (kuten omepratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli). Jos tarvitset suuria annoksia näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle sen sijaan muuta lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.
 - H₂-reseptorin salpaajat (kuten famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini). Jos tarvitset suuria annoksia näitä lääkkeitä, lääkäri saattaa määrätä sinulle sen sijaan muuta lääkettä tai muuttaa käyttämäsi lääkkeen annosta.

Nämä lääkkeet voivat pienentää Vosevi-valmisteen määrää veressä. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri joko antaa sinulle jotakin muuta lääkettä mahahaavan, närästyksen tai happorefluksin hoitoon tai neuvoo, miten ja milloin sinun pitää ottaa tätä lääkettä.

- **Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa**, jos otat **varfariinia tai muita samankaltaisia** K-vitamiiniantagonisteiksi kutsuttavia lääkkeitä, joita käytetään veren ohentamiseen. Lääkäri saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.
- Maksasi toiminta voi muuttua hepatiitti C -virustartunnan hoidon aikana, mikä voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin (esim. immuunijärjestelmää heikentäviin lääkkeisiin). Vosevi-valmisteen aloittamisen jälkeen lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näitä muita ottamiasi lääkkeitä ja muuttaa lääkitystäsi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana, imetät tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Vosevi-valmistetta ei suositella raskauden aikana. Vosevi-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta.

Imetys

Älä imetä Vosevi-hoidon aikana. Jotkin Vosevi-valmisteen vaikuttavista aineista saattavat erittyä ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vosevi-valmisteen ei pitäisi vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita.

Vosevi sisältää laktoosia

Kerro lääkärille, jos sinulla on laktoosi-intoleranssi tai et siedä muita sokereita. Vosevi sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Vosevi sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Vosevi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos

Suositteltu Vosevi-annos on **yksi 400 mg/100 mg/100 mg:n tabletti tai kaksi 200 mg/50 mg/50 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa 8 tai 12 viikon ajan.**

Ota Vosevi lääkärin antamien ohjeiden mukaan.

Tabletti/tabletit on nieltävä kokonaisena aterian yhteydessä. Älä pureskele, murskaa tai jaa tablettia, sillä se maistuu hyvin karvaalta.

Munuaisvaivat

Kerro lääkärille, jos sinulla **on munuaisvaivoja** tai jos saat **dialyysihoitoa munuaissairauteen**, sillä Vosevi-valmistetta ei ole täysin tutkittu potilailla, joilla on vakavia munuaisvaivoja.

Maksavaivat

Vosevi-valmistetta ei saa käyttää, jos sinulla on kohtalaisia tai vakavia maksavaivoja.

Jos käytät antasidia, ota se vähintään 4 tuntia ennen Vosevi-valmistetta tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Jos oksennat Vosevi-valmisteen ottamisen jälkeen, sillä voi olla vaikutusta Vosevi-valmisteen määrään veressä. Tällöin Vosevi-valmisteen teho saattaa heikentyä.

- Jos oksennat **alle 4 tunnin sisällä** Vosevi-valmisteen ottamisesta, ota toinen annos.
- Jos oksennat **yli 4 tunnin kuluttua** Vosevi-valmisteen ottamisesta, sinun ei tarvitse ottaa toista annosta, ennen kuin on aika ottaa seuraava annos.

Jos otat enemmän Vosevi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian suuren annoksen Vosevi-valmistetta riskisi saada tämän lääkkeen haittavaikutuksia saattaa suurentua (*ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Ota tablettipurkki mukaasi, jotta sinun on helppo kertoa, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Vosevi-valmistetta

On tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää ottamatta.

Jos annos jää ottamatta, laske, kuinka kauan edellisestä Vosevi-annoksen ottamisesta on:

- **Jos** Vosevi-annoksen tavallisesta ottamisajankohdasta on **kulunut alle 18 tuntia**, ota ottamatta jäänyt annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos** Vosevi-annoksen tavallisesta ottamisajankohdasta on **kulunut 18 tuntia tai enemmän**, odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta lähes samaan aikaan) korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta Vosevi-valmisteen ottamista

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On hyvin tärkeää, että jatkat hoitoa kuurin loppuun asti, jotta lääkkeellä saavutettaisiin parhaat tulokset hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutuksista voivat olla vakavia

Lopeta Vosevi-valmisteen käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos havaitset minkä tahansa seuraavista oireista:

- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista (angioedeema) (*melko harvinainen haittavaikutus, saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta*)
- laaja-alainen vaikea ihottuma, johon liittyy ihon kuoriutumista ja mahdollisesti kuumetta, influenssan kaltaisia oireita, rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukuelimissä (Stevens–Johnsonin oireyhtymä) (*haittavaikutuksen esiintymistiheyttä ei tunneta*).

Muita haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(*voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä*)

- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset

(*voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä*)

- vatskipu
- heikentynyt ruokahalu
- oksentelu
- lihaskipu
- poikkeava arvo maksan toimintaa mittaavassa laboratoriotutkimuksessa (kokonaisbilirubiini)
- ihottuma.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- lihaskouristukset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vosevi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vosevi sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg sofosbuviiria, 100 mg velpatasviiria ja 100 mg voksilapreviiria tai 200 mg sofosbuviiria, 50 mg velpatasviiria ja 50 mg voksilapreviiria.

- Muut aineet ovat

Tabletin ydin:

Kolloidinen vedetön piidioksidi, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium (E468) (ks. tämän pakkausselosteen kohta 2), laktoosimonohydraatti (ks. tämän pakkausselosteen kohta 2), magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa (E460).

Kalvopäällyste:

Musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), makrogoli (E1521), polyvinyylialkoholi (E1203), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigen värisiä, kapselin muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSP" ja toisella "3". Tabletin pituus on 20 mm ja leveys 10 mm.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat beigen värisiä, ovaalin muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "GSP" ja toisella "SVV". Tabletin pituus on 15 mm ja leveys 8 mm.

Tabletit on pakattu muovipurkkeihin, joissa on lapsiturvallinen korkki. Jokaisessa purkissa on kuivausaineena silikageeliä, jota on säilytettävä purkissa suojaamassa tabletteja. Silikageelikuivausaine on erillisessä pussissa tai rasiassa, eikä sitä saa niellä.

Seuraava pakkausko on saatavilla sekä 400 mg/100 mg/100 mg:n että 200 mg/50 mg/50 mg:n kalvopäällysteisille tableteille:

- ulkopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (yksi purkki).

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Lietuva

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.