VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

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

Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

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

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m^2) og nýrnabilun á lokastigi (ESRD, end stage renal disease) sem krefst blóðskilunar. Vosevi hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst skilunar. Vosevi má nota hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

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

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

4.3 Frábendingar

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

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof

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

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

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

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

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

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

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

Skert nýrnastarfsemi

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsíunarhraða [eGFR] < 30 ml/mín./1,73 m^2) og nýrnabilun á lokastigi sem krefst blóðskilunar. Vosevi má nota hjá þessum sjúklingum án skammtaaðlögunar þegar engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru tiltæk (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

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

Lifrarígræðslusjúklingar

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

Notkun ásamt miðlungs P-gp virkjum eða miðlungs CYP virkjum

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

Notkun með öflugum OATP1B hemlum

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

Notkun ásamt tilteknum meðferðum gegn HIV retróveirum

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

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

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

Hjálparefni

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

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23) mg af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir

Möguleikar á því að Vosevi hafi áhrif á önnur lyf

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

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á Vosevi

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

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

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

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

Lyfjhrifafræðilegar milliverkanir

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamín blokkum

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

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

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

Sjúklingar sem fá meðferð með lyfjum sem innihalda etinýl estradíól

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

Milliverkanir Vosevi og annarra lyfja

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

Tafla 2: Milliverkanir milli Vosevi og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	**Áhrif á lyfjagildi. Meðalhlutfall (90% öryggismörk)[a,b]**				**Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi**
	Virkt	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
SÝRUBINDANDI LYF					
Magasýrulyf					
t.d. ál- eða magnesíumhýdroxíð; kalsíumkarbónat (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír				Mælt er með því að 4 klst. líði milli töku sýrubindandi lyfja og Vosevi.
H_2-viðtakablokkar					
Famótidín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur)[c] Famótidín skammtur gefinn á sama tíma og Vosevi Kímetidín[d] Nízatidín[d] Ranitidín[d] (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	*Fram komið:* Sófosbúvír	↔	↔		H_2-viðtakablokka má gefa á sama tíma með eða aðgreint frá Vosevi í skammti sem ekki er stærri en skammtar sem samsvara famótidín 40 mg sem gefið er tvisvar á dag.
	Velpatasvír	↔	↔		
	Voxílaprevír	↔	↔		
Famótidín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg stakur skammtur)[c] Famótidín skammtað 12 klst. á undan Vosevi (Hækkun á pH í maga minnkar leysni velpatasvírs)	*Fram komið:* Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔		
	Voxílaprevír	↔	↔		

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

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

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

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

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

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhlutfall (90% öryggismörk)[a,b]				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C_{max}	AUC	C_{min}	
Elvitegravír/kóbísistat/emtrícitabín/tenófóvír alafenamíð fúmarat (150/150/200/10 mg einu sinni á dag)[l] + sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag)[f] (Hemlun á OATP1B, P-gp/BCRP og CYP3A)	*Kom fram:* Elvitegravír	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Engin skammtaaðlögun á Vosevi eða elvitegravír/kóbísistat/emtrícitabín/tenófóvír alafenamíð fúmarat er nauðsynleg.
	Kóbísistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenófóvír	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sófosbúvír	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voxílaprevír	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2.71 (2.30; 3.19)	↑ 4.50 (3.68; 5.50)	
Dolutegravír (50 mg einu sinni á dag) + sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag)[h]	Milliverkun einungis rannsökuð með sófosbúvír/velpatasvír *Áætluð:* ↔ Voxílaprevír				Engin skammtaaðlögun Vosevi eða dolutegravírs er nauðsynleg.
	Kannað: Dolutegravír	↔	↔	↔	
	Sófosbúvír	↔	↔		
	Velpatasvír	↔	↔	↔	
JURTAFÆÐUBÓTAREFNI					
Jóhannesarjurt (Virkjun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↓ Voxílaprevír				Vosevi er frábending með jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA REDÚKTASA HEMLAR					
Atorvastatín	Milliverkun einungis rannsökuð með sófosbúvír/velpatasvír *Áætluð:* ↔ Voxílaprevír				Atorvastatín má gefa með Vosevi í skammti sem ekki er stærri en atorvastatín 20 mg.
Atorvastatín (40 mg stakur skammtur) + sófosbúvír/velpatasvír (400/100 mg einu sinni á dag)[f]	*Kom fram:* atorvastatín	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

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

Lyf eftir meðferðarsviðum/ hugsanleg milliverkun	Áhrif á lyfjagildi. Meðalhlutfall (90% öryggismörk)[a,b]				Ráðleggingar varðandi samhliða lyfjagjöf með Vosevi
	Virkt	C_{max}	AUC	C_{min}	
ÓNÆMISBÆLANDI LYF					
Cíclósporín (600 mg stakur skammtur)[f] + sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[e] (Hemlun á OATP1B eða P-gp eða BCRP)	*Kom fram:* Cíclósporín	↔	↔		Samhliða lyfjagjöf Vosevi með cíclósporín er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
	Sófósbúvír	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Cíclósporín (600 mg stakur skammtur)[e] + velpatasvír (100 mg stakur skammtur)[f]	Cíclósporín	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvír	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Cíclósporín (600 mg stakur skammtur)[e] + voxílaprevír (100 mg stakur skammtur)[f]	Cíclósporín	↔	↔		
	Voxílaprevír	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9.4 (7.4, 12.0)		
Takrólímus	Áhrif á velpatasvír eða voxílaprevír útsetningu ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Velpatasvír ↔ Voxílaprevír				Engin skammtaaðlögun Vosevi eða takrólímus er nauðsynleg við upphaf samhliða gjafar. Í framhaldinu er rétt að hafa náið eftirlit með lyfjagjöfinni og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun takrólímus.
Takrólímus (5 mg stakur skammtur)[e] + sófosbúvír (400 mg stakur skammtur)[f]	*Kom fram:* Takrólímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sófosbúvír	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
GETNAÐARVARNIR SEM INNIHALDA HORMÓN					
Norgestimat til inntöku/etinýl estradíól (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinýl estradíól 0,025 mg) + sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400/100/100 mg einu sinni á dag) + voxílaprevír (100 mg einu sinni á dag)[f]	*Kom fram:* Norelgestromín	↔	↔	↔	Samhliða lyfjagjöf Vosevi með lyfjum sem innihalda etinýl estradíól er frábending (sjá kafla 4.3). Íhuga skal að skipta yfir í aðra getnaðarvörn (t.d. getnaðarvarnarlyf sem inniheldur aðeins prógestín eða getnaðarvarnir sem innihalda ekki hormón).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinýl estradíól	↔	↔	↔	
ÖRVANDI LYF					
Modafiníl (Virkjun P-gp og CYP-ensíma)	Milliverkun ekki rannsökuð. *Áætluð:* ↔ Modafiníl ↓ Sófosbúvír ↓ Velpatasvír ↓ Voxílaprevír				Samhliða lyfjagjöf Vosevi með modafiníli er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

a. Meðalhlutfall (90% CI) af samhliða lyfjagjöf í lyfjahvarfa-rannsókn á lyfi einu sér eða í samsetningu. Engin áhrif = 1,00.
b. Allar rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum sjálfboðaliðum.
c. Skortur á lyfjahvarfafræðilegri milliverkun við lægri mörk 70%.
d. Þetta eru lyf innan flokks þar sem spá mætti svipuðum aukaverkunum.
e. Lífjafngildis-/jafngildismörk 80-125%.
f. Skortur á lyfjahvarfafræðilegri milliverkun á bilinu 70-143%.
g. Gefið sem efavírenz, emtrícitabín og tenófóvír DF samsetningu með föstum skammti.

h. Gefið sem sófosbúvír, velpatasvír samsetningu með föstum skammti.
i. Gefið sem emtrícitabín, rilpivirín og tenófóvír alafenamíð samsetningu með föstum skammti.
j. Gefið sem emtrícitabín, tenófóvír tvísóproxíl fúmarat samsetningu með föstum skammti
k. Skortur á lyfjahvarfafræðilegri milliverkun á bilinu 50-200%.
l. Gefið sem elvitegravír, kóbísistat, emtrícitabín og tenófóvír alafenamíð samsetningu með föstum skammti.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

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

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

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

Til öryggis er ráðlagt að nota ekki Vosevi á meðgöngu.

Brjóstagjöf

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

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

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

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

Samantekt á aukaverkunum

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

Tafla 3: Aukaverkanir af Vosevi

Tíðni	**Aukaverkun**
Taugakerfi:	
Mjög algengar	höfuðverkur
Meltingarfæri:	
Mjög algengar	niðurgangur, ógleði
Algengar	verkur í kviðarholi, minnkuð martarlyst, uppköst
Húð og undurhúð:	
Algengar	útbrot
Sjaldgæfar	ofsabjúgur[a]
Stoðkerfi og stoðvefur:	
Algengar	vöðvaverkur
Sjaldgæfar	vöðvakrampar
Rannsóknarniðurstöður:	
Algengar	aukning á heildargallrauða

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

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

Húðsjúkdómar
Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Börn

Öryggismat Vosevi hjá börnum 12 ára og eldri er byggt á upplýsingum frá 21 sjúklingi sem ekki hafði fengið veirulyf með beina verkun með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3 eða 4 (án skorpulifrar) sem fékk

meðferð með Vosevi í 8 vikur í 2. stigs, opinni klínískri rannsókn (rannsókn 1175). Aukaverkanirnar sem komu fram voru í samræmi við þær sem sáust í klínískum rannsóknum á Vosevi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Sófosbúvír er hemill á HCV NS5B RNA-háð RNA liðunarensím (polymerase) hjá öllum arfgerðum, sem skiptir megin máli við veirufjölgun. Sófosbúvír er núkleótíð-forlyf sem umbrotnar í frumum og myndar lyfjafræðilega virka hliðstæðu úridínþrífosfats (GS-461203), sem getur innlimast í HCV RNA fyrir tilstilli NS5B liðunarensíms og stöðvað keðjuna. Í lífefnafræðilegri rannsókn hamlaði GS-461203 virkni pólýmerasa raðbrigða NS5B hjá HCV arfgerð 1b, 2a, 3a og 4a. GS-461203 virkar ekki sem hemill hvorki á DNA manna né RNA liðunarensím og er heldur ekki hemill fyrir RNA liðunarensím hvatbera.

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

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

Virkni gegn veirum

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

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

Arfgerð eftirmyndunareininga	Sófosbúvír EC_{50}, nM[a]	Velpatasvír EC_{50}, nM[a]	Voxílaprevír EC_{50}, nM[a]
1a	40	0,014	3,9[e]
1b	110	0,016	3,3[e]
2a	50	0,005-0,016[c]	3,7-4,5[e]
2b	15[b]	0,002-0,006[c]	1,8-6,6[f]
3a	50	0,004	6,1[f]
4a	40	0,009	2,9[e]
4d	33	0,004	3,2[e]
5a	15[b]	0,021-0,054[d]	1,9[f]
6a	14-25[b]	0,006-0,009	3,0-4,0[e]
6e	NA	0,130[d]	0,33[f]
6n	NA	NA	2,9[f]

NA = Liggur ekki fyrir

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

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

Arfgerð eftir-myndunar-eininga	Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5B úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS5A úr klínískum stofnum		Eftirmyndunareiningar sem innihalda NS3 próteasa úr klínískum stofnum	
	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC_{50} sófosbúvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC_{50} velpatasvírs, nM (bil)	Fjöldi klínískra stofna	Miðgildi EC_{50} voxílaprevírs, nM (bil)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)	58	0,59 (0,14-19,16)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)	29	0,50 (0,19-2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

NA = Liggur ekki fyrir

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

Ónæmi

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

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

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

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

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

Í klínískum rannsóknum
Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun
Af 263 sjúklingum sem höfðu áður fengið NS5A hemla og fengu meðferð með sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri í 12 vikur í POLARIS-1 (sjá töflu 10), náðu 7 af 263 (3%) sjúklingum (2 með arfgerð 1, 4 með arfgerð 3, og 1 með arfgerð 4) ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun (SVR12) og uppfylltu skilyrði um ónæmisgreiningu; 6 fengu bakslag og 1 sýndi veirufræðilegan bata með lyfjahvarfagögn sem benda til að sjúklingur hafi ekki haldið meðferð. Sjúklingurinn með arfgerð 1a og veirufræðilegan bata þróaði NS5A RAV L31M og Y93H. Einn sjúklingur með arfgerð 4d sem fékk bakslag þróaði NS5A RAV Y93H. Engin NS3, NS5A, eða NS5B núkleósíða-hemla (NI) RAV komu fram hjá 5 sjúklingum sem fengu bakslag.

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

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

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

Áhrif afbrigða HCV í tengslum við ónæmi við grunngildi meðferðarárangurs

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

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

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

a. Sjúklingar með NS3 og/eða NS5A genaröðunarbrest.

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

Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun
Greiningar fóru fram til að kanna tengsl grunngildis sem var áður til staðar fyrir NS3 og NS5A RAV og meðferðarniðurstöðu fyrir sjúklinga sem ekki höfðu áður hlotið meðferð samkvæmt áætlunum með veirulyf með beina verkun og fengu sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír í 8 vikur í POLARIS-2 og POLARIS-3. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 7.

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

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

a. Sjúklingar með NS3 og/eða NS5A genaröðunarbrest.

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

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

Klínísk verkun

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

Tafla 8: Rannsóknir gerðar með Vosevi

Rannsókn	**Sjúklingahópur**	**Rannsóknararmar og tímalengd (Fjöldi sjúklinga meðhöndlaður)**	**Önnur atriði varðandi rannsóknina**
POLARIS-1 (slembivalin tvíblind)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið NS5A hemla, GT1-6, með eða án skorpulifur	• SÓF/VEL/VOX 12 vikur (N=263) • Lyfleysa 12 vikur (N=152)	Lyfleysustýrð rannsókn þar sem sjúklingar með GT1 sýkingu voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX eða lyfleysu í 12 vikur. Sjúklingar með GT2-6 voru skráðir í SÓF/VEL/VOX 12 vikna hópa eingöngu.
POLARIS-4 (opin)	Sjúklingar sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun (sem ekki hafa fengið NS5A hemil), GT1-6, með eða án skorpulifur	• SÓF/VEL/VOX 12 vikur (N=182) • SÓF/VEL 12 vikur (N=151)	Sjúklingar með GT1-3 sýkingu voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX eða SÓF/VEL í 12 vikur. Sjúklingar með GT4-6 sýkingu voru skráðir í SÓF/VEL/VOX 12 vikna hóp eingöngu.
POLARIS-2 (opin)	Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun, GT 1, 2, 4, 5 eða 6, með eða án skorpulifur GT 3 án skorpulifur	• SÓF/VEL/VOX 8 vikur (N=501) • SÓF/VEL 12 vikur (N=440)	Sjúklingar með GT1-4 voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX í 8 vikur eða SÓF/VEL í 12 vikur. Sjúklingar með GT5-6 sýkingu voru skráðir í SÓF/VEL/VOX 8 vikna hóp eingöngu.
POLARIS-3 (opin)	Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun með GT 3 og skorpulifur	• SÓF/VEL/VOX 8 vikur (N=110) • SÓF/VEL 12 vikur (N=109)	Sjúklingar voru slembivaldir í 1:1 hlutfalli í SÓF/VEL/VOX í 8 vikur eða SÓF/VEL í 12 vikur.

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

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

	Rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun		**Rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun**	
Flokkun sjúklings	**POLARIS-1 (n =415)**	**POLARIS-4 (n =333)**	**POLARIS-2 (n =941)**	**POLARIS-3 (n =219)**
Aldur (ár) miðgildi (aldursbil)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Karlkyn	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)

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

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

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa áður fengið veirulyf með beina verkun
Fullorðnir einstaklingar sem hafa áður fengið NS5A hemla (POLARIS-1)
Tafla 10 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð fyrir POLARIS-1 rannsóknina. Miðgildi tíma milli fyrri meðferðarbrests veirulyfs með beina verkun og fyrsta skammts af Vosevi hjá sjúklingum í POLARIS-1 rannsókninni var 39 vikur (bil: 11 til 299 vikur). Enginn sjúklingur í lyfleysuhópnum náði SVR4.

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

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

GT = arfgerð
* Algengustu fyrri NS5A hemlar voru ledípasvír (LDV) (51%), daclatasvír (27%) og ombitasvír (11%).
a. Einn sjúklingur með óákvarðaða arfgerð náði SVR12.
b. Fjórir sjúklingar voru með arfgerðar 1 undirgerðir aðra en arfgerð 1a eða arfgerð 1b; allir 4 sjúklingar náðu SVR12.
c. Lyfhvarfagögn fyrir þann eina sjúkling með veirufræðilegan meðferðarbrest var í samræmi við að meðferð var ekki fylgt.
d. Nefnari fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.

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

Fullorðnir sem höfðu fengið áður veirulyf með beina verkun en ekki fengið NS5A hemla (POLARIS-4)
Tafla 11 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð og veirufræðilegri niðurstöðu í POLARIS-4 rannsókninni. Miðgildi tíma milli fyrri meðferðarbrests með veirulyfi með beina verkun og fyrsta skammts af Vosevi eða sófosbúvíri/velpatasvíri hjá sjúklingum í POLARIS-4 rannsókninni var 76 vikur (bil: 10 til 549 vikur).

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

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

a. Meirihluti (85%) sjúklinga höfðu áður ekki staðist áætlun með sófosbúvíri.
b. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA < LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.
c. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun
Fullorðnir sem ekki hafa áður fengið meðferð með veirulyfi með beina verkun og arfgerðar 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 HCV sýkingu (POLARIS-2)
Tafla 12 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð og veirufræðilegri niðurstöðu fyrir POLARIS-2 rannsóknina.

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

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

* 23% sjúklinga sem skráðir voru í POLARIS-2 höfðu áður fengið meðferð samkvæmt interferón-grundvallaðri áætlun.
a. Tveir sjúklingar með óákvarðaða arfgerð í SÓF/VEL/VOX hópi náðu SVR12.
b. Tveir sjúklingar höfðu arfgerð 1 undirgerðir aðrar en arfgerð 1a eða arfgerð 1b; báðir sjúklingar náðu SVR12.
c. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA <LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð
d. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Meðferð með Vosevi í 8 vikur í POLARIS-2 sýndi ekki fram á að ekki væri minni árangur meðferðar með sófosbúvíri/velpatasvíri í 12 vikur með fyrirfram skilgreindum mörkum við -5%. Munurinn á SVR12 orsakaðist af lægri svörunarhraða hjá sjúklingum með arfgerðar 1a sýkingu og/eða skorpulifur.

Hjá sjúklingum með arfgerð 1a án skorpulifrar sem fengu meðferð með Vosevi í 8 vikur höfðu eftirfarandi þættir við grunngildi áhrif á útkomuna: líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m^2, Q80K/L/R RAV, IL28B ekki CC, HCV RNA ≥ 800.000 a.e./ml. SVR12 var 98% hjá þeim sem voru með tvo eða færri þætti og 81% hjá þeim sem voru með þrjá eða fjóra þætti. Tafla 13 sýnir SVR12 eftir HCV arfgerð og skorpulifrar-stöðu fyrir POLARIS-2 rannsóknina.

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

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

a. Tveir sjúklingar með skorpulifur með óákvarðaða arfgerð í SÓF/VEL/VOX hópnum náðu SVR12.
b. Einn sjúklingur án skorpulifur var með arfgerð 1 undirgerð aðra en arfgerð 1a eða arfgerð 1b; sjúklingurinn náði SVR12.
c. SVR12 er 89% í arfgerðar 1a sjúklingum sem skráðir eru á stöðum í Bandaríkjunum og 97% í arfgerðar 1a skráðum á stöðum utan Bandaríkjanna.
d. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA <LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð
e. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Fullorðnir sem ekki hafa áður fengið veirulyf með beina verkun með arfgerðar 3 HCV sýkingu og temprada skorpulifur (POLARIS-3)
Tafla 14 sýnir SVR12 og veirufræðilega niðurstöðu fyrir POLARIS-3 rannsóknina.

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

	SÓF/VEL/VOX 8 vikur (n = 110)	**SÓF/VEL 12 vikur (n = 109)**
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
Árangur sjúklinga án SVR		
Veirufræðilegur meðferðarbrestur í meðferð	0/110	1% (1/109)
Bakslag[a]	2% (2/108)	1% (1/107)
Annað[b]	2% (2/110)	2% (2/109)

* 29% sjúklinga sem voru skráðir í POLARIS-3 höfðu áður hlotið meðferð samkvæmt interferón-grunnáætlun.
a. Nefnarinn fyrir bakslag er fjöldi sjúklinga með HCV RNA <LLOQ við síðasta mat meðan á meðferð stóð.
b. Annað nær yfir sjúklinga þar sem gögn vantar og þá sem hættu meðferð fyrir veirufræðilega bælingu.

Fullorðnir sem voru áður meðhöndlaðir með sófosbúvíri/velpatasvíri
Í 12 vikur var Vosevi metið hjá sjúklingum sem voru áður meðhöndlaðir með sófosbúvíri/velpatasvíri. Miðgildistíminn fram að endurmeðferð var 414 dagar (á bilinu 198-1271). Af 31 sjúklingi sem var skráður í rannsóknina voru 74% (23/31) karlkyns, 81% (25/31) voru hvítir, 71% (22/31) höfðu í upphafi líkamsþyngdarstuðul < 30 kg/m^2, 48% (15/31) voru með temprada skorpulifur, 58% (18/31) höfðu áður fengið sófosbúvír, velpatasvír og voxílaprevír og 42% (13/31) höfðu áður fengið sófosbúvír og velpatasvír. Flestir sjúklingar voru með HCV-sýkingu af arfgerð 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) eða arfgerð 3 (26% (8/31)). Heildartíðni SVR12 var 100% (31/31).

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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

Sófosbúvír
Í kjölfar inntöku Vosevi frásogaðist sófosbúvír hratt og hámarksþéttni í blóðvökva kom fram 2 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksþéttni GS-331007 í blóðvökva kom fram 4 klst. eftir skömmtun. Miðgildi hámarksþéttni velpatasvírs kom fram 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum, voru meðaltöl stöðugs-ástands AUC_{0-24} og C_{max} fyrir sófosbúvír (n = 1.038) 1.665 ng•klst./ml og 678 ng/ml, í þessari röð; meðaltöl stöðugs-ástands AUC_{0-24} og C_{max} fyrir GS-331007 (n = 1.593) voru 12.834 ng•klst./ml og 744 ng/ml, í þessari röð. Sófosbúvír og GS-331007 AUC_{0-24} og C_{max} voru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum sjúklingum og sjúklingum með HCV sýkingu.

Velpatasvír
Miðgildi hámarksþéttni velpatasvírs sást 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum, voru meðaltöl stöðugs-ástands AUC_{0-24} og C_{max} fyrir velpatasvír (n = 1.595) 4.041 ng•klst./ml og 311 ng/ml, í þessari röð. Í samanburði við heilbrigða sjúklinga (n = 137), voru velpatasvír AUC_{0-24} og $C_{max,}$ 41% lægri og 39% lægri, í þessari röð, hjá HCV-sýktum sjúklingum.

Voxílaprevír
Miðgildi hámarksþéttni voxílaprevírs sást 4 klst. eftir skömmtun. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá HCV-sýktum sjúklingum, voru meðaltöl stöðugs-ástands AUC_{0-24} og C_{max} fyrir voxílaprevír (n = 1591) voru 2.577 ng•klst./ml og 192 ng/ml, í þessari röð. Í samanburði við heilbrigða sjúklinga (n = 63), voru voxílaprevír AUC_{0-24} og C_{max} hvort um sig 260% hærri hjá HCV-sýktum sjúklingum.

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

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

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

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

Umbrot

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

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

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

Brotthvarf

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

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

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

voxílaprevír. Miðgildis loka helmingunartími voxílaprevírs eftir lyfjagjöf með Vosevi var u.þ.b. 33 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

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

Hugsanlegar *in vitro* sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír milliverkanir

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

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

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

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

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kynþáttur og kyn
Ekki hefur komið fram neinn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum vegna kynþáttar eða kyns hvað varðar sófosbúvír, GS-331007, velpatasvír eða voxílaprevír.

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

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

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

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

Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð hjá HCV neikvæðum fullorðnum sjúklingum með vægt (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/mín./1,73 m^2), í meðallagi alvarlega (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m^2), alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m^2) og sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi sem krefst blóðskilunar í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR > 80 ml/mín./1,73 m^2). GS-331007 er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdráttarstuðul sem nemur u.þ.b. 53%. Í kjölfar staks 400 mg skammts af sófosbúvíri fjarlægir blóðskilun í 4 klst. 18% af gefnum skammti.

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

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

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

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

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

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf sófosbúvírs voru rannsökuð í kjölfar 7 daga skömmtunar 400 mg sófosbúvírs hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (CPT flokkur B og C). Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, voru AUC_{0-24} gildi fyrir sófosbúvír 126% og 143% hærri hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, en AUC_{0-24} gildi fyrir GS-331007 voru 18% og 9% hærri, í þessari röð. Þýðisgreiningar

á lyfjahvörfum hjá HCV sýktum fullorðnum sjúklingum sýndu að skorpulifur (CPT flokkur A) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir sófosbúvíri og GS-331007.

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

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

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

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

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

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Sófosbúvír

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

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

Velpatasvír

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

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

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

Voxílaprevír

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

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voxílaprevírs hafa farið fram.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

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

Filmuhúð

Svart járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Járnoxíð gult (E172)
Makrógól (E1521)
Pólývínylalkóhól (E1203)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. apríl 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLASI OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1223/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á GLASI OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

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

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli. [Aðeins ytri umbúðir]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1223/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

1. Upplýsingar um Vosevi og við hverju það er notað

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Vosevi

Ekki má nota Vosevi

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

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Segðu lækninum strax frá því ef þú tekur eða hefur tekið lyf við hjartakvillum á síðustu mánuðum og færð einhver eftirfarandi einkenna meðan á meðferð stendur:
- hægan eða óreglulegan hjartslátt eða hjartsláttartruflanir;
- mæði eða versnandi mæði sem fyrir var;
- brjóstverk;
- sundl;
- hjartsláttarónot;
- næstum yfirlið eða yfirlið.

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með Vosevi. Þetta er til þess að:
- Gera lækninum kleift að ákveða hvort þú eigir að taka Vosevi og hversu lengi;
- Gera lækninum kleift að staðfesta að meðferðin hafi virkað og að þú sért laus við lifrarbólguveiru C.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Vosevi

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

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

Tiltekin lyf má ekki taka með Vosevi. Notkun Vosevi með einhverju þessara lyfja getur valdið því að þau virki ekki rétt eða að aukaverkanir versni:
- **rifampisín** og **rifabútín** (sýklalyf notuð gegn sýkingum, m.a. berklum);
- **jóhannesarjurt** *(Hypericum perforatum)* (jurtalyf notað við meðferð þunglyndis);
- **karbamazepín, fenóbarbítal** eða **fenýtóín** (lyf notað til meðferðar flogaveiki og til að koma í veg fyrir flog);

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

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

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

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

- **Fáðu ráðleggingar hjá lækni eða lyfjafræðingi** ef þú tekur lyf sem eru notuð til þess að meðhöndla **magasár, brjóstsviða eða vélindabakflæði** þar sem þau geta minnkað magn velpatasvír í blóði. Þar á meðal eru:
  - sýrubindandi lyf (svo sem ál-/magnesíumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat). Þau skal taka a.m.k. 4 klst. fyrir eða 4 klst. eftir Vosevi;
  - prótónpumpuhemlar (svo sem ómeprazól, lansoprazól, rabeprazól, pantóprazól og esómeprazól). Ef þú þarft stóra skammta af þessum lyfjum getur verið að læknirinn gefi þér annað lyf í staðinn eða aðlagi lyfjaskammtinn sem þú ert að taka;
  - H_2-viðtakablokkar (svo sem famótidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín). Ef þú þarft að nota stóra skammta af þessum lyfjum gæti læknirinn látið þig fá annað lyf í staðinn eða aðlagað skammtinn af lyfinu sem þú tekur.

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

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

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

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

Meðganga

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

Brjóstagjöf

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

Akstur og notkun véla

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

Vosevi inniheldur laktósa

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

Vosevi inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Vosevi

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

Ráðlagður skammtur

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

Taktu Vosevi eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

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

Nýrnakvillar

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

Lifrarkvillar

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

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

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

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

Ef tekinn er stærri skammtur Vosevi en mælt er fyrir um

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

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

Ef gleymist að taka Vosevi

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti.

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

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

Ekki má hætta að taka Vosevi

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

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

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

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram

Algengar aukaverkanir
(geta haft áhrif á 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði

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

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

Sjaldgæfar aukaverkanir
(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- vöðvakrampar

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

5. Hvernig geyma á Vosevi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vosevi inniheldur

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

- Önnur innihaldsefni eru
  Töflukjarni:
  Vatnsfrí kísilkvoða, kópóvidon, króskarmellósanatríum (E468) (sjá kafla 2 í þessum fylgiseðli), laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 í þessum fylgiseðli), magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi (E460)

  Filmuhúð:
  Svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172), makrógól (E1521), pólývínylalkóhól (E1203), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171)

Lýsing á útliti Vosevi og pakkningastærðir

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

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

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

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

- ytri öskjur með 1 glasi með 28 filmuhúðuðum töflum

Markaðsleyfishafi
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς M.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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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