

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir og 100 mg voxilaprevir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 111 mg lactose (som monohydrat).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir og 50 mg voxilaprevir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 55 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Beige, kapselformet, filmovertrukket tablet med dimensionerne 10 mm x 20 mm, præget med "GSI" på den ene side og med "3" på den anden side.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Beige, oval, filmovertrukket tablet med dimensionerne 8 mm x 15 mm, præget med "GSI" på den ene side og "SVV" på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Vosevi er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C-virus- (HCV-) infektion hos patienter i alderen 12 år og derover, og som vejer mindst 30 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

## 4.2 Dosering og administration

Behandling med Vosevi bør påbegyndes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af patienter med HCV-infektion.

### Dosering

Den anbefalede dosis Vosevi hos patienter i alderen 12 år og derover, og som vejer mindst 30 kg, er én 400 mg/100 mg/100 mg tablet eller to 200 mg/50 mg/50 mg tabletter oralt én gang dagligt sammen med mad (se pkt. 5.2).

Den anbefalede behandlingsvarighed for anvendelse til alle HCV-genotyper vises i Tabel 1.

**Tabel 1: Anbefalet behandlingsvarighed for Vosevi til alle HCV-genotyper hos patienter i alderen 12 år og derover, og som vejer mindst 30 kg**

Patientpopulation	Behandlingsvarighed
DAA-behandlingsnaive patienter uden cirrose	8 uger
DAA-behandlingsnaive patienter med kompenseret cirrose	12 uger 8 uger kan overvejes hos genotype 3-inficerede patienter (se pkt. 5.1)
DAA-behandlingserfarne patienter* uden cirrose eller patienter med kompenseret cirrose.	12 uger

DAA: direkte virkende antiviralt middel

\* I kliniske studier blev DAA-behandlingserfarne patienter eksponeret for blandingsregimer, der indeholdt noget af følgende: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (administreret med sofosbuvir og velpatasvir i mindre end 12 uger)

### *Glemt dosis*

Hvis en dosis af Vosevi glemmes, og der er gået mindre end 18 timer fra det normale tidspunkt, skal patienterne informeres om at tage tabletten/tabletterne så hurtigt som muligt, hvorefter de skal tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis der er gået mere end 18 timer, skal de vente og tage den næste dosis Vosevi til sædvanlig tid. Patienterne skal informeres om ikke at tage en dobbelt dosis Vosevi.

Patienter skal informeres om, at hvis de kaster op inden for 4 timer efter dosering, skal de tage en ekstra dosis af Vosevi. Hvis de kaster op mere end 4 timer efter dosering, er det ikke nødvendigt at tage en ekstra dosis af Vosevi (se pkt. 5.1).

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af Vosevi er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og nyresygdom i slutstadiet (ESRD), der kræver hæmodialyse. Vosevi er ikke undersøgt hos patienter med ESRD, der kræver dialyse. Vosevi kan anvendes hos disse patienter uden dosisjustering, når ingen andre relevante behandlingsmuligheder er tilgængelige (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af Vosevi er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klasse A). Vosevi frarådes hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B eller C) (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Vosevis sikkerhed og virkning hos børn under 12 år, og som vejer mindre end 30 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Til oral anvendelse.

Patienterne skal informeres om at sluge tabletten/tabletterne hel sammen med mad (se pkt. 5.2). Grundet den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Samtidig anvendelse med lægemidler, der er stærke induktorer af P-glykoprotein (P-gp) og/eller af cytochrom 450 (CYP) (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin og perikon) (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse med rosuvastin eller dibigatranetexilat (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse med ethinylestradiol-indholdende lægemidler såsom p-piller eller svangerskabsforebyggende vaginalring eller depotplaster (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Svær bradykardi og hjertebløk

Der er set livstruende tilfælde af svær bradykardi og hjertebløk ved anvendelse af regimer, der indeholder sofosbuvir, i kombination med amiodaron. Bradykardi er generelt forekommet inden for timer til dage, men tilfælde med længere tid til indtræden er blevet set for det meste op til 2 uger efter påbegyndelse af HCV-behandling.

Amiodaron bør kun anvendes til patienter i behandling med Vosevi, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales det, at patienter undergår hjertemonitorering under indlæggelse på hospitalet i de første 48 timer med samtidig administration, hvorefter hjertefrekvensen bør monitoreres i klinisk ambulatorium eller ved selvmonitorering dagligt i mindst de første to behandlingsuger.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal hjertemonitorering også udføres som beskrevet ovenfor hos patienter, som inden for de seneste par måneder har stoppet behandling med amiodaron, og som skal sættes i behandling med Vosevi.

Alle patienter med samtidig eller nylig brug af amiodaron skal advares om symptomerne på bradykardi og hjertebløk og informeres om øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

#### Samtidig infektion med HCV/HBV

Der foreligger ingen data om anvendelse af Vosevi hos patienter med samtidig infektion med HCV/hepatitis B-virus (HBV). Der er blevet rapporteret tilfælde af HBV-reakivering, hvoraf nogle var dødelige, under og efter behandling med DAA'er. Alle patienter bør derfor screenes for HBV inden start af behandling. Patienter med samtidig infektion med HCV/HBV har risiko for HBV-reakivering, og de skal derfor nøje overvåges og behandles ifølge gældende kliniske retningslinjer.

### Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og ESRD, der kræver hæmodialyse. Vosevi kan anvendes hos disse patienter uden dosisjustering, når ingen andre relevante behandlingsmuligheder er tilgængelige (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Vosevi er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (CPT klasse A). Vosevi frarådes hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B eller C) (se pkt. 5.2).

### Patienter, der har gennemgået en levertransplantation

Vosevis sikkerhed og virkning til behandling af HCV-infektion hos patienter, der har gennemgået en levertransplantation, er ikke blevet vurderet. Behandling med Vosevi i henhold til den anbefalede dosering (se pkt. 4.2) skal ledsages af en vurdering af de mulige fordele og risici for den enkelte patient.

### Anvendelse sammen med moderate P-gp-induktorer eller moderate CYP-induktorer

Lægemidler, der er moderate P-gp- og/eller moderate CYP-induktorer (f.eks. efavirenz, modafinil, oxcarbazepin eller rifapentin), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og/eller voxilaprevir, og medføre reduceret terapeutisk virkning af Vosevi. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Vosevi frarådes (se pkt. 4.5).

### Anvendelse sammen med stærke OATP1B-hæmmere

Lægemidler, der er stærke OATP1B-hæmmere (f.eks. ciclosporin), kan øge plasmakoncentrationerne betydeligt af voxilaprevir. Sikkerheden deraf er ikke blevet klarlagt. Samtidig administration af OATP1B-hæmmere og Vosevi frarådes (se pkt.4.5).

### Anvendelse sammen med visse hiv-antiretrovirale regimer

Det er vist, at Vosevi øger tenofovir-eksponeringen, når det anvendes sammen med et hiv-regime, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat og en farmakokinetisk forstærker (ritonavir eller cobicistat). Tenofoviridisoproxilfumarats sikkerhed ved anvendelse sammen med Vosevi og en farmakokinetisk forstærker er ikke klarlagt. De mulige risici og fordele forbundet med administration af Vosevi sammen med fastdosis-kombinationstabletter, der indeholder elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller tenofoviridisoproxilfumarat, givet sammen med en boostet hiv-proteasehæmmer (f.eks. darunavir) bør overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får Vosevi sammen med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller med tenofoviridisoproxilfumarat plus en boostet hiv-proteasehæmmer, bør overvåges for bivirkninger forbundet med tenofovir. Se produktresuméerne for tenofoviridisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat for anbefalinger vedrørende monitorering af nyrefunktionen.

### Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesbehandling bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens

diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

### Indholdsstoffer

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da Vosevi indeholder sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir, kan alle interaktioner, der er blevet identificeret med disse aktive stoffer individuelt, forekomme med Vosevi.

### Farmakokinetisk interaktioner

#### *Vosevis potentiale til at påvirke andre lægemidler*

Velpatasvir og voxilaprevir er hæmmere af lægemiddeltransportørerne P-gp, brystcancer-resistent protein (BCRP) samt organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samtidig administration af Vosevi og lægemidler, der er substrater for disse transportører, kan øge eksponeringen for sådanne lægemidler. Lægemidler, som er følsomme substrater af disse transportere og for hvilke forhøjede plasmaniveauer er forbundet med alvorlige hændelser er kontraindiceret (se tabel 2). Dabigatranetexilat (P-gp-substrat) og rosuvastatin (OATP1B og BCRP-substrat) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og tabel 2).

#### *Potentialet for andre lægemidlers påvirkning af Vosevi*

Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir er substrater for lægemiddeltransportørerne P-gp og BCRP. Velpatasvir og voxilaprevir er substrater for lægemiddeltransportørerne OATP1B1 og OATP1B3. *In vitro* blev der set langsom metabolisk omsætning af velpatasvir hovedsageligt via CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 og af voxilaprevir hovedsageligt via CYP3A4.

#### Lægemidler der kan reducere eksponeringen for Vosevi i plasma

Lægemidler, der er stærke induktorer af P-gp og/eller stærke induktorer af CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, rifabutin og perikon) kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og/eller voxilaprevir, hvilket fører til en nedsat terapeutisk virkning af Vosevi. Anvendelse af sådanne lægemidler sammen med Vosevi er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og tabel 2).

Lægemidler, der er moderate P-gp-induktorer og/eller moderate CYP-induktorer (f.eks. efavirenz, modafinil, oxcarbazepin eller rifapentin), kan nedsætte plasmakoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og/eller voxilaprevir og medføre reduceret terapeutisk virkning af Vosevi. Samtidig administration af sådanne lægemidler og Vosevi frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 2).

#### Lægemidler der kan øge eksponeringen for Vosevi i plasma

Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer P-gp eller BCRP, kan øge plasmakoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir. Lægemidler, der hæmmer OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4, kan øge plasmakoncentrationen af velpatasvir eller voxilaprevir. Anvendelsen af stærke hæmmere af OATP1B (f.eks. ciclosporin) sammen med Vosevi frarådes (se pkt. 4.4 og tabel 2). Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner med Vosevi medieret af P-gp, BCRP, og CYP-hæmmere forventes ikke. Vosevi kan administreres samtidig med P-gp-, BCRP- og CYP-hæmmere.

## Farmakodynamiske interaktioner

### Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Vosevi, anbefales tæt monitorering af INR (international normaliseret ratio).

### Indvirkning af DAA-behandling på lægemidler, der metaboliseres af leveren

Farmakokinetikken for lægemidler, der metaboliseres af leveren (f.eks. immunsuppressiva såsom calcineurinhæmmere) kan blive påvirket af ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, relateret til clearance af HCV.

### Patienter behandlet med ethinylestradiol-indeholdende lægemidler

Samtidig anvendelse med ethinylestradiol-indeholdende lægemidler kan øge risikoen for forhøjelse af alanin-aminotransferase (ALT) og er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og tabel 2)

### Interaktioner mellem Vosevi og andre lægemidler

Tabel 2 viser en liste over påviste eller potentielt klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner (hvor 90 % konfidensintervallet [KI] for middelforhold beregnet ved mindste kvadraters metode var inden for "↔", over "↑" eller under "↓" de interaktionsgrænser, der var bestemt på forhånd). De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med enten sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deres indholdsstoffer (sofosbuvir, velpatasvir og/eller voxilaprevir), eller er forventede lægemiddelinteraktioner, der kan opstå med Vosevi. Tabellen er ikke udtømmende.

**Tabel 2: Interaktioner mellem Vosevi og andre lægemidler**

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelforhold (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SYREREDUCERENDE MIDLER</b>					
<i>Antacida</i>					
F.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat  (Øget gastrisk pH nedsætter opløseligheden af velpatasvir)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Det anbefales, at administration af antacida og Vosevi finder sted med 4 timers mellemrum.
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</i>					
Famotidin (40 mg enkeltdosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg enkeltdosis) <sup>c</sup>  Famotidin doseret samtidig med Vosevi  Cimetidin <sup>d</sup> Nizatidin <sup>d</sup> Ranitidin <sup>d</sup>  (Øget gastrisk pH reducerer opløseligheden af velpatasvir)	<i>Observeret:</i> Sofosbuvir	↔	↔		H <sub>2</sub> -receptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskudt i forhold til Vosevi ved en dosis, der ikke overstiger svarende til famotidin 40 mg to gange dagligt.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Famotidin (40 mg enkeltdosis)/sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg enkeltdosis) <sup>c</sup>  Famotidin doseret 12 timer før Vosevi  (Øget gastrisk pH reducerer opløseligheden af velpatasvir)	<i>Observeret:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<i>Protonpump hæmmere</i>					
Omeprazol (20 mg én gang dagligt) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg enkeltdosis) <sup>c</sup>  Omeprazol doseret 2 timer inden Vosevi  Lansoprazol <sup>d</sup> Rabeprazol <sup>d</sup> Pantoprazol <sup>d</sup> Esomeprazol <sup>d</sup>  (Øget gastrisk pH reducerer opløseligheden af velpatasvir)	<i>Observeret:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonpump hæmmere kan administreres samtidig med Vosevi ved en dosis, som ikke må overstige en dosis svarende til omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg en gang dagligt)/sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg enkeltdosis) <sup>c</sup>  Omeprazol doseret 4 timer efter Vosevi  (Øget gastrisk pH reducerer opløseligheden af velpatasvir)	<i>Observeret:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<b>ANTIARYTMIKA</b>					
Amiodaron	Virkning på amiodaron-, voxilaprevir-, velpatasvir- og sofosbuvirkoncentrationer ukendt.				Samtidig administration af amiodaron med et regime indeholdende sofosbuvir kan medføre alvorlig symptomatisk bradykardi. Bør kun anvendes, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis amiodaron administreres med Vosevi (se pkt. 4.4 og 4.8).



Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelværdi (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Digoxin	Interaktion er kun undersøgt med velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Samtidig administration af Vosevi og digoxin kan øge koncentrationen af digoxin. Der skal udvises forsigtighed, og det tilrådes at monitorere digoxinkoncentrationen.
Digoxin (0,25 mg enkeltdosis) <sup>e</sup> /velpatasvir (100 mg enkeltdosis)  (Hæmning af P-gp)	Virkning på velpatasvir-eksponering er ikke undersøgt <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observeret:</i> Digoxin				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>					
Dabigatranetexilat (75 mg enkeltdosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg enkeltdosis) + voxilaprevir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>  (Hæmning af P-gp)	Effekt på sofosbuvir-, velpatasvir- og voxilaprevir-koncentrationerne er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Observeret:</i> Dabigatran				Vosevi er kontraindiceret med dabigatranetexilat (se pkt. 4.3).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxaban  (Hæmning af OATP1B1)	Interaktion er ikke undersøgt <i>Forventet:</i> ↑ Edoxaban (aktiv metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Samtidig administration af Vosevi og edoxaban frarådes. Skulle direkte anvendelse af Xa-hæmmer skønnes nødvendig, bør apixaban eller rivaroxaban overvejes.
Vitamin K-antagonister (ændringer i leverfunktion under behandling med Vosevi).	Interaktion ikke undersøgt.				Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister ved samtidig behandling med Vosevi.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>					
Phenytoin Phenobarbital  (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi er kontraindiceret sammen med phenobarbital og phenytoin (se pkt. 4.3).
Carbamazepin  (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Observeret:</i> Sofosbuvir				Vosevi er kontraindiceret med carbamazepin (se pkt. 4.3).
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMYKOTIKA</b>					
Ketoconazol  (Hæmning af P-gp og CYP3A)	Interaktion kun undersøgt med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Dosisjustering af Vosevi eller ketoconazol er ikke nødvendig.
Ketoconazol (200 mg to gange dagligt) + velpatasvir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>  Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup>  (Hæmning af P-gp og CYP'er)	Virkning på ketoconazoleksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Ketoconazol <i>Observeret:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol  (Hæmning af CYP3A)	Interaktion kun undersøgt med voxilaprevir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Ingen dosisjustering af Vosevi eller voriconazol er nødvendig.
Voriconazol (200 mg to gange dagligt) + voxilaprevir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>					
Rifampicin (enkeltdosis)  (Hæmning af OATP1B)	Interaktion kun undersøgt med velpatasvir og voxilaprevir. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Vosevi er kontraindiceret sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).
Rifampicin (600 mg enkeltdosis) + velpatasvir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (flere doser)  (Induktion af P-gp og CYP'er)	Virkning på rifampicineksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg én gang dagligt) + sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt) + velpatasvir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelværdi (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rifabutin  (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir  <i>Observeret:</i> Sofosbuvir      ↓      ↓ 0,64      0,76 (0,53;      (0,63; 0,77)      0,91)				Vosevi er kontraindiceret sammen med rifabutin (se pkt. 4.3)
Rifapentin  (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Samtidig administration af Vosevi og rifapentin frarådes (se pkt. 4.4).
<b>ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: REVERS TRANSKRIPTASE-HÆMMERE</b>					
Tenofoviridisoproxilfumarat  (Hæmning af P-gp)	Det er vist, at Vosevi øger tenofovireksponering (P-gp-hæmning). Der sås en stigning i tenofovireksponeringen (AUC og C <sub>max</sub> ) på ca. 40 % under samtidig behandling med Vosevi og darunavir + ritonavir + tenofoviridisoproxilfumarat/emtricitabin.  Patienter, der får tenofoviridisoproxilfumarat og Vosevi samtidig, skal overvåges for bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproxilfumarat. Se produktresuméet for det tenofoviridisoproxilfumaratholdige præparat for anbefalinger vedrørende monitorering af nyrefunktion (se pkt. 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (600/200/300 mg én gang dagligt) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) <sup>f, h</sup>  (Induktion af CYP'er)	Interaktion kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir <i>Forventet:</i> ↓ Voxilaprevir  <i>Observeret:</i> Efavirenz      ↔      ↔      ↔ Sofosbuvir      ↑      ↔ 1,38 (1,14; 1,67) Velpatasvir      ↓      ↓      ↓ 0,53      0,47      0,43 (0,43;      (0,39;      (0,36; 0,64)      0,57)      0,52)				Samtidig administration af Vosevi og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat frarådes (se pkt. 4.4).
Emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid (200/25/25 mg én gang dagligt) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100/100 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> Rilpivirin      ↔      ↔      ↔ Sofosbuvir      ↔      ↔ Velpatasvir      ↔      ↔      ↔ Voxilaprevir      ↔      ↔      ↔				Dosisjustering af Vosevi eller emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid er ikke nødvendig.

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: PROTEASEHÆMMERE</b>					
<b>Atazanavir</b> boostet med ritonavir (300 mg +100 mg én gang dagligt) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>  (Hæmning af OATP1B, P-gp og CYP3A)	Effekt på eksponering for atazanavir og ritonavir ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Samtidig administration af Vosevi og atazanavir forventes at øge koncentrationen af voxilaprevir. Samtidig administration af Vosevi og regimer, der indeholder atazanavir, frarådes.
	<i>Observeret:</i> Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		
<b>Darunavir</b> boostet med ritonavir (800 mg + 100 mg én gang dagligt) + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg én gang dagligt) <sup>j</sup> /sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>  (Hæmning af OATP1B, P-gp og CYP3A)	<i>Observeret:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Dosisjustering af Vosevi, darunavir (ritonavir-boostet) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir (Hæmning af OATP1B)	Interaktion ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Samtidig administration af Vosevi og regimer, der indeholder lopinavir, frarådes
<b>ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV: INTEGRASEHÆMMERE</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg to gange dagligt) <sup>k</sup> + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (200/300 mg én gang dagligt) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) <sup>f, h</sup>	Interaktion ikke undersøgt.  <i>Forventet:</i> ↔ Voxilaprevir				Dosisjustering af Vosevi, raltegravir eller emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat er ikke nødvendig.
	<i>Observeret:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi	
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamidfumarat (150/150/200/10 mg én gang dagligt) <sup>l</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>  (Hæmning af OATP1B, P-gp/BCRP og CYP3A)	<i>Observeret:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Dosisjustering af Vosevi eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamidfumarat er ikke nødvendig.	
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)		
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔			
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)		
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)		
Dolutegravir (50 mg én gang dagligt) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) <sup>h</sup>	Interaktion kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Voxilaprevir				Dosisjustering af Vosevi eller dolutegravir er ikke nødvendig.	
	<i>Observeret:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>NATURLÆGEMIDLER</b>						
Perikon  (Induktion af P-gp og CYP'er)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi er kontraindiceret sammen med perikon (se pkt. 4.3).	
<b>HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE</b>						
Atorvastatin	Interaktion kun undersøgt med sofosbuvir/velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatin kan administreres sammen med Vosevi ved en dosis af atorvastatin, som ikke overstiger 20 mg.	
Atorvastatin (40 mg enkelt dosis) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)			

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rosuvastatin	Virkning på sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi er kontraindiceret med rosuvastatin (se pkt. 4.3).
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg én gang dagligt) <sup>d</sup>  (Hæmning af OATP1B og BCRP)	<i>Observeret:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatin	Virkning på sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatin kan administreres sammen med Vosevi ved en dosis af pravastatin, som ikke overstiger 40 mg.
Pravastatin (40 mg enkeltdosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>  (Hæmning af OATP1B)	<i>Observeret:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Andre statiner  (Hæmning af OATP1B)	Virkning på fluvastatin, lovastatin, pitavastatin og simvastatin ikke undersøgt.				Interaktioner med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere kan ikke udelukkes. Samtidig administration med Vosevi frarådes.
<b>OPIOID-ANALGETIKA</b>					
Methadon	Interaktion kun undersøgt med sofosbuvir <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Dosisjustering af Vosevi eller methadon er ikke nødvendig.
Methadon (Methadon vedligeholdelsesbehandling [30-130 mg dagligt]) + sofosbuvir (400 mg én gang dagligt) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> R-methadon	↔	↔	↔	
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Lægemiddel efter behandlingsområder/mulig interaktionsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveau. Middelratio (90 % konfidensinterval) <sup>a, b</sup>				Anbefaling vedrørende administration sammen med Vosevi
	Aktiv	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>					
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis) + sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>e</sup>  (Hæmning af OATP1B og BCRP)	<i>Observeret:</i> Ciclosporin	↔	↔		Samtidig administration af Vosevi og ciclosporin frarådes (se pkt. 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporin (600 mg enkeltdosis) <sup>e</sup> + voxilaprevir (100 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	Virkning på velpatasvir- eller voxilaprevireksponering ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Dosisjustering af Vosevi eller tacrolimus er ikke nødvendig ved initiering af samtidig administration. Nøje monitorering og mulig dosisjustering af tacrolimus kan efterfølgende være nødvendig.
Tacrolimus (5 mg enkeltdosis) <sup>e</sup> + sofosbuvir (400 mg enkeltdosis) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
<b>HORMONALE KONTRACEPTIVA</b>					
Oral norgestimat/ ethinylestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/ 100 mg én gang dagligt) + voxilaprevir (100 mg once) <sup>f</sup>	<i>Observeret:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi er kontraindiceret med ethinylestradiol-indeholdende lægemidler (se pkt. 4.3). Andre former for antikonception (f.eks. kun progestin eller metoder uden hormoner) bør overvejes.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
<b>STIMULANSER</b>					
Modafinil  (Induktion af P-gp og CYP <sub>er</sub> )	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Samtidig administration af Vosevi med modafinil anbefales ikke (se pkt. 4.4)

- Middelratio (90 % CI) af farmakokinetikken af samtidigt administreret forsøgsmedicin alene eller i kombination. Ingen virkning = 1,00.
- Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige.
- Nedre grænse på 70 %, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion.
- Dette er lægemidler inden for en klasse, hvor lignende interaktioner kunne forventes.
- Bioækvivalens/ækvivalensgrænse 80-125 %.
- Interval på 70-143 %, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion.
- Administreret som efavirenz, emtricitabin og tenofovir DF fastdosis kombination.
- Administreret som sofosbuvir, velpatasvir fastdosis kombination.
- Administreret som emtricitabin, rilpivirin, og tenofovirafenamid fastdosis kombination.

- j. Administreret som emtricitabin, tenofoviridisoproxilfumarat fastdosis kombination.
- k. Interval på 50-200%, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion.
- l. Administreret som elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirafenamid fastdosis kombination.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir eller Vosevi til gravide kvinder.

#### *Sofosbuvir*

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det har ikke været muligt klart at estimere eksponeringsmarginer, som blev opnået for sofosbuvir hos rotter, i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

#### *Velpatasvir*

Dyrestudier har vist en mulig forbindelse til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

#### *Voxilaprevir*

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld frarådes Vosevi under graviditet.

### Amning

Det er ukendt, om sofosbuvir, sofosbuvirs metabolitter, velpatasvir eller voxilaprevir udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at velpatasvir og sofosbuvirs metabolitter udskilles i mælk. Ved administration til rotter, der gav die, blev voxilaprevir detekteret i plasma hos diende unger.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor bør Vosevi ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data fra mennesker om Vosevis indvirkning på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir på fertilitet.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vosevi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske fase II- og III-studier seponerede 0,1 % af patienterne, der fik sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger, behandlingen permanent pga. bivirkninger. Ingen af de patienter, som fik sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger, stoppede permanent behandling på grund af bivirkninger i de kliniske fase II- og III-hovedstudier.



## Oversigt over bivirkninger i tabelform

Vurdering af Vosevis bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 3. Bivirkningerne er angivet nedenfor efter system-organklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) eller meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3: Bivirkninger identificeret med Vosevi**

Hyppighed	Bivirkning
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig	Diarré, kvalme
Almindelig	mavesmerter, nedsat appetit, opkastning
<i>Hud- og subkutane væv:</i>	
Almindelig	Udslæt
Ikke almindelig	Angioødem <sup>a</sup>
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	Muskelsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasme
<i>Laboratorieundersøgelser:</i>	
Almindelig	Forhøjet total bilirubin

a. Bivirkning identificeret ved overvågning af produkter indeholdende sofosbuvir/velpatasvir efter markedsføring

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Hjertearytmier*

Der er set tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af regimer, der indeholder sofosbuvir, i kombination med amiodaron og/eller andre lægemidler, der nedsætter hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

### *Hudlidelser*

Hyppighed ikke kendt: Stevens-Johnson syndrom

## Laboratorie abnormaliteter

### *Total bilirubin*

I fase III-studierne blev der set stigninger i total bilirubin på mindre end eller svarende til 1,5 gange den øvre normalgrænse hos 4 % af patienterne uden cirrose og hos 10 % af patienterne med kompenseret cirrose på grund af voxilaprevirs hæmning af OATP1B1 og OATP1B3. Niveauerne af total bilirubin aftog efter fuldførelse af behandlingen med Vosevi.

## Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af sofosbuvir i en fast dosiskombination med enten ledipasvir eller velpatasvir er blevet undersøgt hos 154 patienter med ESRD, som krævede dialyse (Studie 4062 and Studie 4063). Eksponeringen for sofosbuvirs metabolit GS-331007 var i dette studie 20 gange højere, hvilket oversteg de niveauer, hvor der blev set bivirkninger i prækliniske studier. I dette begrænsede kliniske datasæt var hyppigheden af bivirkninger og dødsfald ikke tydeligt øget i forhold til forventningen for ESRD-patienter.

## Pædiatrisk population

Vosevis sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover er baseret på data fra 21 DAA-behandlingsnaive patienter med genotype 1, 2, 3 eller 4 HCV-infektion (uden cirrose), som

blev behandlet med Vosevi i 8 uger i et fase II, åbent klinisk studie (studie 1175). De observerede bivirkninger var konsistente med dem, der blev observeret i kliniske studier af Vosevi hos voksne.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

### **4.9 Overdosering**

De højeste dokumenterede doser af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir var henholdsvis enkelt-doser på 1.200 mg, 500 mg og 900 mg. I studier med sofosbuvir og velpatasvir hos raske voksne frivillige blev der ikke set nogen uønskede virkninger ved disse dosisniveauer, og bivirkningerne var sammenlignelige i frekvens og sværhedsgrad med dem, der blev rapporteret i placebo-grupperne. De mest almindelige bivirkninger hos patienter, som fik voxilaprevir 900 mg var diarré (34 %), kvalme (17 %) og hovedpine (9 %).

Der findes ingen specifik antidot for en overdosis af Vosevi. Hvis overdosering forekommer, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet. Behandling af en Vosevi-overdosis består af generelt understøttende behandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status. Hæmodialyse er effektivt til at fjerne den dominerende cirkulerende metabolit af sofosbuvir, GS-331007, med en ekstraktionsratio på 53 %. Det er ikke sandsynligt, at hæmodialyse medfører, at velpatasvir eller voxilaprevir fjernes i signifikant grad, da velpatasvir og voxilaprevir i høj grad er bundet til plasmaproteiner.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP56

#### Virkningsmekanisme

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS5B-RNA-afhængig RNA-polymerase, som er påkrævet for viral replikation. Sofosbuvir er et nukleotid-prodrug, der undergår intracellulær metabolisme og danner den farmakologisk aktive uridin-analog triphosphat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV-RNA via NS5B-polymerase og virke som en kædeterminator. I en biokemisk analyse hæmmede GS-461203 polymerase-aktiviteten af rekombinant NS5B fra HCV-genotype 1b, 2a, 3a og 4a. GS-461203 hæmmer hverken humane DNA- og RNA-polymeraser eller mitokondriell RNA-polymerase.

Velpatasvir er en pan-genotypisk HCV-hæmmer, der er målrettet mod HCV-NS5A-protein, som er påkrævet for virusreplikation.

Voxilaprevir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS3/4A-protease. Voxilaprevir virker som en ikke-kovalent, reversibel hæmmer af -NS3/4A-proteasen.

#### Antiviral aktivitet

50 % effektive koncentrationstværdier ( $EC_{50}$ ) for sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir mod replikoner af fuld længde eller kimære replikoner, der koder for NS5B-, NS5A- og NS3-proteasesekvenser, fra laboratoriestammer er vist i tabel 4.  $EC_{50}$ -værdierne for sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir i forhold til kliniske isolater er vist i tabel 5.

**Tabel 4: Aktivitet af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir mod laboratoriereplikoner af fuld længde eller kimære laboratoriereplikoner**

Replikongenotype	Sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Velpatasvir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>	Voxilaprevir EC <sub>50</sub> , nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014	3,9 <sup>e</sup>
1b	110	0,016	3,3 <sup>e</sup>
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>	3,7-4,5 <sup>e</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>	1,8-6,6 <sup>f</sup>
3a	50	0,004	6,1 <sup>f</sup>
4a	40	0,009	2,9 <sup>e</sup>
4d	33	0,004	3,2 <sup>e</sup>
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>	1,9 <sup>f</sup>
6a	14-25 <sup>b</sup>	0,006-0,009	3,0-4,0 <sup>e</sup>
6e	IT	0,130 <sup>d</sup>	0,33 <sup>f</sup>
6n	IT	IT	2,9 <sup>f</sup>

IT: Ikke tilgængelig.

- Middelværdi fra adskillige eksperimenter med samme laboratoriereplikon.
- Der blev anvendt stabile kimære 1b-replikoner, der bærer NS5B-gener fra genotype 2b, 5a eller 6a, til testningen.
- Data fra forskellige stammer af NS5A-replikoner af fuld længde eller kimære NS5A-replikoner, der bærer NS5A-gener af fuld længde, der indeholder L31 eller M31-polymorfismer.
- Data fra en kimær NS5A-replikon, der bærer NS5A-aminosyrer 9-184.
- Stabile cellelinjer, som udtrykker replikoner, der koder for Renilla luciferase.
- Data indhentet fra transiente, transficerede replikoner.

**Tabel 5: Aktivitet af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir mod transiente replikoner, der indeholder NS5A, NS5B eller NS3-protease fra kliniske isolater**

Replikongenotype	Replikoner, der indeholder NS5B fra kliniske isolater		Replikoner, der indeholder NS5A fra kliniske isolater		Replikoner, der indeholder NS3-protease fra kliniske isolater	
	Antal kliniske isolater	Middel sofosbuvir EC <sub>50</sub> , nM (interval)	Antal kliniske isolater	Middel velpatasvir EC <sub>50</sub> , nM (interval)	Antal kliniske isolater	Middelvoxilaprevir EC <sub>50</sub> , nM (interval)
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	IT	IT	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	IT	IT	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	IT	IT	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 IT
5a	IT	IT	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	IT	IT	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	IT	IT	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

IT = Ikke tilgængelig

Tilstedeværelse af 40 % humant serum havde ingen virkning på sofosbuvirs anti-HCV-aktivitet, men reducerede anti-HCV-aktiviteten af velpatasvir og voxilaprevir henholdsvis 13 gange og 6,8 gange mod genotype 1a-HCV-replikoner.

## Resistens

### *I cellekultur*

For sofosbuvir blev NS5B-substitution S282T selekteret i replikoner fra genotype 1-6 og gav 2 til 18 gange nedsat følsomhed for sofosbuvir.

For velpatasvir var NS5A-resistensforbundne substitutioner, der blev selekteret i replikoner fra genotype 1-6, L31I/V og Y93H. *Site-directed* mutagenese af kendte NS5A-RAV'er viste, at substitutioner, der gav > 100 gange nedsat følsomhed for velpatasvir, er M28G, A92K og Y93H/N/R/W i genotype 1a, A92K i genotype 1b, C92T og Y93H/N i genotype 2b, Y93H i genotype 3 samt L31V og P32A/L/Q/R i genotype 6. Ingen individuelle RAV testet i genotype 2a, 4a eller 5a gav en > 100 gange nedsat følsomhed for velpatasvir.

For voxilaprevir i replikoner fra genotype 1-6 var resistensforbundne substitutioner, der blev selekteret i 2 eller flere genotyper, Q41H, A156V/T/L og D168E/H/Y. *Site-directed* mutagenese af kendte NS3 RAV'er viste, at substitutioner, der gav > 100 gange nedsat følsomhed for voxilaprevir, er A156V, A156T eller A156L i genotype 1a, 1b, 2a, 3a og 4. Ingen individuelle RAV testet i genotype 2b, 5a eller 6a gav en > 100 gange nedsat følsomhed for voxilaprevir.

For både velpatasvir og voxilaprevir gav kombinationer af RAV'er ofte større reduktioner i følsomhed end individuelle RAV'er alene.

### *Krydsresistens i cellekultur*

Voxilaprevir er aktiv *in vitro* mod de fleste NS3 RAV'er, der er forbundet med resistens over for første-generations NS3/4A-proteasehæmmere. Endvidere er velpatasvir aktiv *in vitro* mod størstedelen af NS5A-RAV'er med resistens over for ledipasvir og daclatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir var fuldt aktive mod substitutioner, der var forbundet med resistens over for andre klasser af DAA'er med forskellige virkningsmekanismer, f.eks. var voxilaprevir fuldt aktiv mod NS5A og NS5B NI RAV'er.

### *I kliniske studier*

#### Studier med DAA-behandlingserfarne voksne patienter

Af de 263 patienter, som havde behandlingserfaring med en NS5A-hæmmer, der blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger i POLARIS-1 (se Tabel 10) opnåede 7 ud af de 263 patienter (3 %) (2 med genotype 1, 4 med genotype 3 og 1 med genotype 4) ikke vedvarende virologisk respons (SVR12) og kvalificerede sig til resistensanalyse; 6 recidiverede og 1 opnåede virologisk gennembrud med farmakokinetiske data, der var forenelige med manglende overholdelse af behandling. Patienten med genotype 1a og virologisk gennembrud udviklede NS5A-RAV'er L31M og Y93H. En patient med genotype 4d, som recidiverede, udviklede NS5A RAV Y93H. Ingen NS3, NS5A eller NS5B-nukleosidhæmmer- (NI) RAV'er udviklede sig hos de andre 5 patienter, som recidiverede.

Af de 182 DAA-behandlingserfarne patienter, der blev behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger i POLARIS-4 (se Tabel 11), recidiverede 1 ud af 182 (1 %) patienter og kvalificerede sig til resistensanalyse. Ingen NS3, NS5A, eller NS5B NI RAV'er udviklede sig hos denne patient inficeret med genotype 1a HCV.

#### Studier med DAA-behandlingsnaive voksne patienter

I POLARIS-2 behandlingsgruppen, som fik sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger (se tabel 12), kvalificerede i alt 21 ud af 501 (4 %) patienter (16 med genotype 1, 2 med genotype 2, 2 med genotype 4, og 1 med genotype 5) sig til resistensanalyse pga. recidiv. Ud af disse 21 patienter, havde 1 patient virus med begyndende NS5A RAV'er Q30R og L31M på tidspunktet for svigt. Ingen NS3 og NS5B NI RAV'er udviklede sig hos nogen af disse 21 patienter på tidspunktet for svigt. I den 12-ugers

behandlingsgruppe, som fik sofosbuvir/velpatasvir, kvalificerede i alt 3 ud af 440 (1 %) patienter (2 med genotype 1, 1 med genotype 4) sig til resistensanalyse pga. recidiv. Ud af disse 3 patienter, havde 1 patient (33 %) virus med begyndende NS5A-RAV Y93N for svigt. Ingen NS3 og NS5B-NI-RAV'er udviklede sig hos nogle af disse 3 patienter.

I POLARIS-3 behandlingsgruppen, som fik sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger (se tabel 14), kvalificerede 2 ud af 110 (2 %) patienter (genotype 3) sig til resistensanalyse pga. recidiv. Ingen NS3, NS5A eller NS5B-NI-RAV'er udviklede sig hos nogen af disse patienter. I den 12-ugers behandlingsgruppe, som fik sofosbuvir/velpatasvir, kvalificerede i alt 2 ud af 109 (2 %) patienter sig til resistensanalyse pga. virologisk svigt. Begge disse patienter havde virus med begyndende NS5A-RAV Y93H for svigt. Ingen NS3 eller NS5B-NI-RAV'er udviklede sig hos nogen af disse patienter.

#### Virkning af HCV-resistensassocierede varianter ved *baseline* på behandlingsresultatet

##### *Studier med DAA-behandlingerfarne voksne patienter*

Der blev udført analyser for at undersøge forbindelsen mellem præeksisterende NS3 og NS5A-RAV'er ved *baseline* og behandlingsresultatet for patienter, som tidligere var blevet behandlet med DAA-regimer, og som fik sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger i POLARIS-1 og POLARIS-4. Disse vises i tabel 6.

**Tabel 6: SVR12 hos DAA-behandlingerfarne patienter med eller uden NS3 eller NS5A-RAV'er ved *baseline* efter studie.**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 uger	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Ingen NS3 eller NS5A RAV'er	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Enhver NS3 eller NS5A RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Kun NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Kun NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 og NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV'er ikke bestemt for både NS3 og NS5A <sup>a</sup>	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Patienter med svigt af NS3- og/eller NS5A-gensekventering.

SVR12 blev opnået hos 18 ud af 19 (95 %) patienter, som havde NS5B NI RAV'er ved *baseline* i POLARIS-1, herunder 2 patienter, som havde virus med S282T NS5B NI RAV'en foruden NS5A RAV'er ved *baseline*. I POLARIS-4 havde i alt 14 patienter virus med NS5B NI RAV'er ved *baseline*, og de opnåede alle SVR12.

##### *Studier i DAA-behandlingsnaive voksne patienter*

Der blev udført analyser for at undersøge forbindelsen mellem præeksisterende NS3 og NS5A RAV'er ved *baseline* og behandlingsresultatet for patienter, der ikke tidligere var blevet behandlet med DAA-regimer, og som fik sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger i POLARIS-2 og POLARIS-3. Disse er vist i tabel 7.

**Tabel 7: SVR12 hos DAA-behandlingsnaive patienter med og uden NS3 eller NS5A RAV'er ved *baseline* efter studie**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 uger	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Ingen NS3 eller NS5A RAV'er	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Enhver NS3 eller NS5A RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Kun NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Kun NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 og NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV'er ikke bestemt for både NS3 og NS5A <sup>a</sup>	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Patienter med svigt af NS3- og/eller NS5A-gensekventering.

SVR12 blev opnået hos alle 39 patienter, der havde NS5B-NI-RAV'er ved *baseline* i POLARIS-2, og hos 2 ud af 3 (67 %) i POLARIS-3. NS5B NI RAV'en S282T blev ikke detekteret hos nogen patienter i POLARIS-2 og POLARIS-3 studierne. Blandt patienter med genotype 1a i POLARIS-2, var SVR12 87 % (53/61) for dem med Q80K/L/R RAV'er og 94 % (99/105) for dem uden Q80K/L/R RAV'er.

#### *Studie med pædiatriske patienter*

Der blev opnået NS3-, NS5A- og NS5B-sekvenser ved *baseline* hos 21 pædiatriske patienter i alderen 12 år til under 18 år, som ikke tidligere havde været behandlet med DAA-regimer i et fase II-studie. Ud af de 21 patienter blev der påvist NS3, NS5A og/eller NS5B NI RAV'er ved *baseline* hos hhv. 1, 10 og 3 patienter. Efter behandling med Vosevi i 8 uger blev der opnået SVR12 hos alle 21 patienter, herunder alle patienter, der havde NS3, NS5A og/eller NS5B NI RAV'er ved *baseline*.

#### Klinisk virkning

Virningen af Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) blev evalueret i fire fase III-studier hos voksne, to studier hos DAA-behandlingerferne patienter og to studier hos DAA-behandlingsnaive patienter med genotype 1- til 6-HCV-infektion uden cirrose eller med kompenseret cirrose, som opsummeret i tabel 8. Demografi og karakteristika ved *baseline* er beskrevet i tabel 9.

**Tabel 8: Studier udført med Vosevi**

Studie	Population	Studiearme og -varighed (antal patienter behandlet)	Yderligere oplysninger om studie
POLARIS-1 (randomiseret, dobbeltblindet)	NS5A-hæmmer-behandlingerferne patienter, GT1-6, med eller uden cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX i 12 uger (N=263)</li> <li>• Placebo i 12 uger (N=152)</li> </ul>	Placebokontrolleret studie hvori patienter med GT1-infektion var randomiseret i et forhold på 1:1 til SOF/VEL/VOX eller placebo i 12 uger. Patienter med GT2-6-infektion blev kun tilmeldt til gruppen SOF/VEL/VOX i 12 uger.
POLARIS-4 (ublindt)	DAA-behandlingerferne patienter (som ikke har fået en NS5A-hæmmer), GT1-6, med eller uden cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX i 12 uger (N=182)</li> <li>• SOF/VEL i 12 uger (N=151)</li> </ul>	Patienter med GT1-3-infektion blev randomiseret i et forhold på 1:1 til at få SOF/VEL/VOX eller SOF/VEL i 12 uger. Patienter med GT4-6-infektion blev kun tilmeldt til gruppen SOF/VEL/VOX i 12 uger.
POLARIS-2 (ublindt)	DAA-behandlingsnaive patienter, GT 1, 2, 4, 5, eller 6, med eller uden cirrose GT 3 uden cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX i 8 uger (N=501)</li> <li>• SOF/VEL i 12 uger (N=440)</li> </ul>	Patienter med GT1-4 blev randomiseret i et forhold på 1:1 til at få SOF/VEL/VOX i 8 uger eller SOF/VEL i 12 uger. Patienter med GT5-6-infektion blev kun tilmeldt til gruppen SOF/VEL/VOX i 8 uger.
POLARIS-3 (ublindt)	DAA-behandlingsnaive patienter med GT 3 og cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX i 8 uger (N=110)</li> <li>• SOF/VEL i 12 uger (N=109)</li> </ul>	Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1 til at få SOF/VEL/VOX i 8 uger eller SOF/VEL i 12 uger.

DAA: direkte virkende antiviralt middel; GT: genotype; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

**Tabel 9: Demografi og *baseline*-karakteristika for patienter tilmeldt til POLARIS-1, -2, -3 og -4**

Patientdisposition	Studier med DAA-behandlingserfarne patienter		Studier med DAA-behandlingsnaive patienter	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Gennemsnitsalder (år) (interval)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Køn – Mænd	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Race</i>				
Sort/Afroamerikansk	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Hvid	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Spansk/Latinamerikansk	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotype 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotype 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotype 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotype 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotype 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotype 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNA ≥ 800.000 IE/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompenseret cirrose	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Center</i>				
USA	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Uden for USA	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Serum-HCV-RNA blev målt i løbet af de kliniske studier vha. COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (version 2.0) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 15 IE per ml. Vedvarende virologisk respons (SVR12), defineret som HCV-RNA under LLOQ 12 uger efter behandlingsophør, var det primære endepunkt til bestemmelse af HCV-helbredelsesraten.

*Kliniske studier hos DAA-behandlingserfarne patienter  
NS5A-hæmmer-behandlingserfarne voksne (POLARIS-1)*

Tabel 10 viser SVR12 efter HCV-genotype i POLARIS-1-studiet efter HCV-genotyper. Gennemsnittiden mellem før-DAA-svigt og første dosis Vosevi til patienter inkluderet i POLARIS-1 var 39 uger (interval: 11 til 299 uger). Ingen patienter i placebogruppen opnåede SVR4.

**Tabel 10: SVR12 hos NS5A-hæmmer-behandlingserfarne patienter efter HCV-genotype i forsøget POLARIS-1\***

	SOF/VEL/VOX i 12 uger (n = 263)								
	I alt (alle GT'er) (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)	I alt <sup>b</sup> (n = 150)					
SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)
<i>Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR</i>									
Virologisk svigt <sup>c</sup> under behandling	< 1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recidiv <sup>d</sup>	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Andet <sup>e</sup>	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotype

\* De mest almindelige tidligere NS5A-hæmmere var ledipasvir (LDV) (51 %), daclatasvir (27 %), og ombitasvir (11 %).

a. En patient med ubestemt genotype opnåede SVR12.

- b. Fire patienter havde genotype 1-undertyper andet end genotype 1a eller genotype 1b; alle 4 patienter opnåede SVR12.
- c. En patient havde virologisk svigt under behandlingen. Farmakokinetiske data fra denne patient var forenelige med manglende overholdelse af behandlingen.
- d. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling
- e. Andet omfatter patienter med manglende data og patienter, som stoppede behandling inden virologisk suppression.

DAA-behandlingserfarne voksne, som ikke havde fået en NS5A-hæmmer (POLARIS-4)

Tabel 11 viser SVR12 efter HCV-genotype og virologisk resultat for POLARIS-4-studiet. Gennemsnitstiden mellem før-DAA-svigt og første dosis Vosevi eller sofosbuvir/velpatasvir til patienter inkluderet i POLARIS-4 var 76 uger (interval: 10 til 549 uger).

**Tabel 11: SVR12 efter HCV-genotype og virologisk resultat i POLARIS-4 forsøget**

	<b>SOF/VEL/VOX i 12 uger (n = 182)</b>	<b>SOF/VEL i 12 uger (n = 151)</b>
<b>Samlet SVR12</b>	<b>98 % (178/182)</b>	<b>90 % (136/151)</b>
Genotype 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotype 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotype 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotype 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotype 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotype 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>		
Virologisk svigt under behandling <sup>a</sup>	0/182	1 % (1/151)
Recidiv <sup>b</sup>	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Andet <sup>c</sup>	2 % (3/182)	0/151

- a. Størstedelen (85 %) af patienter, hvis tidligere behandling med et regime indeholdende sofosbuvir mislykkedes.
- b. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.
- c. Andet omfatter patienter med manglende data og patienter, som stoppede behandling inden virologisk suppression.

*Kliniske studier hos DAA-behandlingsnaive patienter*

DAA-behandlingsnaive voksne med genotype 1, 2, 3, 4, 5, eller 6 HCV-infektion (POLARIS-2)

Tabel 12 viser SVR12 efter HCV-genotype og virologisk resultat for POLARIS-2-studiet.

**Tabel 12: SVR12 efter HCV-genotype og virologisk resultat i forsøget POLARIS-2\***

	<b>SOF/VEL/VOX i 8 uger (n = 501)</b>	<b>SOF/VEL i 12 uger (n = 440)</b>
Samlet SVR12 <sup>a</sup>	<b>95 % (477/501)</b>	<b>98 % (432/440)</b>
Genotype 1b	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotype 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotype 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotype 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotype 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotype 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotype 5	94 % (17/18)	0/0
Genotype 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR</i>		
Virologisk svigt under behandling	0/501	0/440
Recidiv <sup>c</sup>	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Andet <sup>d</sup>	1 % (3/501)	1 % (5/440)

\* 23 % af patienter tilmeldt til POLARIS-2 havde fået tidligere behandling med et regime baseret på interferon.

- a. To patienter med ubestemt genotype i SOF/VEL/VOX gruppen opnåede SVR12.
- b. To patienter havde genotype 1-undertyper andet end genotype 1a eller genotype 1b; begge patienter opnåede SVR12.
- c. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.
- d. Andet omfatter patienter med manglende data, og patienter som stoppede behandling inden virologisk suppression.

Behandling med Vosevi i 8 uger i POLARIS-2 viste ikke non-inferioritet i forhold til behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uger med en på forhånd specificeret margin på -5 %. Forskellen i SVR12 var forårsaget af en lavere responsrate hos patienter med genotype 1a-infektion og/eller



cirrose. Hos patienter med genotype 1a uden cirrosebehandling med Vosevi i 8 uger, blev resultatet påvirket af følgende baselinefaktorer: *Body mass index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, Q80K/L/R RAV'er, IL28B non-CC, HCV RNA  $\geq 800,000$  IU/ml. SVR12 var 98 % blandt dem med to eller færre faktorer og 81 % blandt dem med tre eller fire faktorer. Tabel 13 viser SVR12 efter HCV-genotype efter cirrose-status for POLARIS-2-studiet.

**Tabel 13: SVR12 efter HCV-genotype og virologisk resultat hos patienter, som fik Vosevi i 8 uger uden cirrose eller med cirrose i POLARIS-2 forsøget**

	SOF/VEL/VOX i 8 uger	
	Uden cirrose (411/501)	Med cirrose (90/501)
Samlet SVR12 <sup>a</sup>	96 % (395/411)	91 % (82/90)
Genotype 1 <sup>b</sup>	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotype 1a	92 % (109/118) <sup>c</sup>	90 % (46/51)
Genotype 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotype 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotype 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotype 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotype 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotype 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Resultat for patienter, der ikke opnåede SVR</i>		
Virologisk svigt under behandling	0/411	(0/90)
Recidiv <sup>d</sup>	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Andet <sup>e</sup>	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- a. To patienter uden cirrose med ubestemt genotype i gruppen, som blev behandlet med SOF/VEL/VOX, opnåede SRV12.  
 b. En patient uden cirrose havde genotype 1-undertype anden end genotype 1a eller genotype 1b; patienten opnåede SVR12.  
 c. SVR12 er 89 % hos patienter med genotype 1a, som er tilmeldt forsøget på centre i USA, og 97 % hos patienter med genotype 1a, som er tilmeldt på centre uden for USA.  
 d. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.  
 e. Andet omfatter patienter med manglende data, og patienter som stoppede behandling inden virologisk suppression.

*DAA-behandlingsnaive voksne med genotype 3 HCV-infektion og kompenseret cirrose (POLARIS-3)*

Tabel 14 viser SVR12 og det virologiske resultat for POLARIS-3-studiet.

**Tabel 14: SVR12 og virologisk resultat i POLARIS-3 forsøget (HCV-genotype 3 med kompenseret cirrose)\***

	SOF/VEL/VOX i 8 uger (n = 110)	SOF/VEL i 12 uger (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Resultat for patienter uden SVR</i>		
Virologisk svigt under behandling	0/110	1 % (1/109)
Recidiv <sup>a</sup>	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Andet <sup>b</sup>	2 % (2/110)	2 % (2/109)

- \* 29 % af patienter tilmeldt POLARIS-3 havde fået tidligere behandling med et regime baseret på interferon.  
 a. Nævneren for recidiv er antallet af patienter med HCV RNA < LLOQ ved deres seneste vurdering under behandling.  
 b. Andet omfatter patienter med manglende data, og patienter som stoppede behandling inden virologisk suppression.

*Voksne, der tidligere er blevet behandlet med regimer, der indeholder sofosbuvir/velpatasvir*  
 Vosevi blev evalueret i 12 uger hos patienter, som tidligere var blevet behandlet med et regime, der indeholder sofosbuvir/velpatasvir. Gennemsnitstiden til genbehandling var 414 dage (interval 198-1271). Af de 31 indskrevne patienter var 74 % (23/31) mænd, 81 % (25/31) var hvide, 71 % (22/31) havde et *body mass index* < 30 kg/m<sup>2</sup> ved baseline, 48 % (15/31) havde kompenseret cirrose, 58 % (18/31) havde tidligere modtaget sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir, og 42 % (13/31) havde tidligere modtaget sofosbuvir og velpatasvir. De fleste patienter havde genotype 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) eller genotype 3 (26 % (8/31)) HCV-infektion. Den samlede SVR12 rate var 100 % (31/31).

### *Ældre*

Kliniske studier med Vosevi inkluderede 189 patienter i alderen 65 år og derover (17 % af det samlede antal patienter i kliniske fase II og III- studier). De observerede responsrater hos patienter  $\geq 65$  år var sammenlignelige med raterne hos patienter  $< 65$  år i alle behandlingsgrupper.

### Pædiatrisk population

Virksomheden af 8 ugers behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir hos HCV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover blev evalueret i et fase II, åbent klinisk studie (studie 1175) af 21 DAA-behandlingsnaive patienter.

Ud af de 21 behandlede patienter var medianalderen 14 år (interval: 12-16), 62 % af patienterne var kvinder, 76 % var hvide, 5 % var sorte og 10 % var asiater, 10 % var latinamerikanere.

Gennemsnitsvægten var 54 kg (interval: 38-86 kg/m<sup>2</sup>), gennemsnits BMI (*Body Mass Index*) var 20,5 kg/m<sup>2</sup> (interval: 17-32 kg/m<sup>2</sup>) og 52 % havde *baseline* HCV-rna-niveauer  $\geq 800.000$  IE/ml.

Andelen af patienter med genotype 1, 2, 3 og 4 HCV var 29 %, 19 %, 43 % og 10 %, og ingen patienter havde kendt cirrose. De fleste patienter (76 %) var blevet inficeret via vertikal overførsel. SVR12-raten var samlet 100 %.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

De farmakokinetiske egenskaber for sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir og voxilaprevir er blevet evalueret hos raske voksne personer og hos patienter med kronisk hepatitis C.

#### *Sofosbuvir*

Efter oral administration af Vosevi blev sofosbuvir absorberet hurtigt, og median maksimal plasmakoncentration blev observeret 2 timer efter dosering. Median maksimal plasmakoncentration af GS-331007 blev observeret 4 timer efter dosering. Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter var middel-AUC<sub>0-24</sub> i *Steady-state* og C<sub>max</sub> for sofosbuvir (n = 1038) hhv. 1665 ng•time/ml og 678 ng/ml. Middel-AUC<sub>0-24</sub> i *Steady State* og C<sub>max</sub> for GS-331007 (n = 1593) var hhv. 12834 ng•time/ml og 744 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> var tilsvarende hos raske voksne personer og patienter med HCV-infektion.

#### *Velpatasvir*

Velpatasvirs mediane maksimale koncentration blev observeret 4 timer efter dosering. Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter var middel-AUC<sub>0-24</sub> i *Steady-state* og C<sub>max</sub> for velpatasvir (n = 1595) hhv. 4041 ng•time/ml og 311 ng/ml. I forhold til raske personer (n = 137) var velpatasvir AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> hhv. 41 % lavere og 39 % lavere hos HCV-inficerede patienter.

#### *Voxilaprevir*

Median maksimal koncentration af voxilaprevir blev observeret 4 timer efter dosering. Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse hos HCV-inficerede patienter var middel-AUC<sub>0-24</sub> i *Steady-state* og C<sub>max</sub> for voxilaprevir (n = 1591) hhv. 2577 ng•time/ml og 192 ng/ml. I forhold til raske personer (n = 63) var AUC<sub>0-24</sub> og C<sub>max</sub> for voxilaprevir begge 260 % højere hos HCV-inficerede patienter.

#### *Virkning af mad*

Ved administration af Vosevi eller dets indholdsstoffer sammen med mad var AUC<sub>0-inf</sub> og C<sub>max</sub> for sofosbuvir hhv. 64 % til 144 %, og 9 % til 76 % højere; AUC<sub>0-inf</sub> og C<sub>max</sub> for velpatasvir var hhv. 40 % til 166 %, og 37 % til 187 % højere; og AUC<sub>0-inf</sub> og C<sub>max</sub> for voxilaprevir var hhv. 112 % til 435 % og 147 % til 680 % højere. AUC<sub>0-inf</sub> for GS-331007 ændrede sig ikke, og C<sub>max</sub> var 19 % til 35 % lavere ved administration af Vosevi eller dets indholdsstoffer sammen med mad.

## Fordeling

Sofosbuvir er ca. 61-65 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 1 µg/ml til 20 µg/ml. Proteinbindingen af GS-331007 var minimal i humant plasma. Efter en enkelt 400 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir hos raske personer var forholdet af [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet mellem blod og plasma ca. 0,7.

Velpatasvir er > 99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i intervallet fra 0,09 µg/ml til 1,8 µg/ml. Efter en enkelt 100 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-velpatasvir hos raske personer var forholdet af [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet mellem blod og plasma fra 0,5 til 0,7.

Voxilaprevir er ca. > 99 % bundet til humane plasmaproteiner. Efter en enkelt 100 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir hos raske personer var forholdet af [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet mellem blod og plasma fra 0,5 til 0,8.

## Biotransformation

Sofosbuvir metaboliseres i udstrakt grad i leveren under dannelse af den farmakologisk aktive nukleosid-analog triphosphat GS-461203. Den metaboliske aktiveringsvej omfatter sekventiel hydrolyse af carboxylesterdelen, hvilket katalyseres af humant cathepsin A (CatA) eller carboxylesterase 1 (CES1) og phosphoramidat-kløvning via histidin-triad nukleotid-bindende protein 1 (HINT1), efterfulgt af fosforylering via pyrimidin-nukleotid-biosyntesevejen. Defosforylering resulterer i dannelse af nukleosidmetabolitten GS-331007, der ikke kan refosforyleres effektivt, og som mangler anti-HCV-aktivitet *in vitro*. Efter en enkelt oral 400 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir udgjorde GS-331007 ca. > 90 % af den samlede systemiske eksponering.

Velpatasvir er hovedsageligt et substrat for CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 med langsom omsætning. Efter en enkelt dosis på 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvir var størstedelen (> 98 %) af radioaktiviteten i plasma moderstof. Den monohydroxylerede og desmetylerede velpatasvir var de metabolitter, der blev identificeret i humant plasma. Uomdannet velpatasvir er den primære form, der er til stede i fæces.

Voxilaprevir er hovedsageligt et substrat for CYP3A4 med langsom omsætning. Efter en enkelt dosis på 100 mg [<sup>14</sup>C]-velpatasvir var størstedelen (cirka 91 %) af radioaktiviteten i plasma moderstof. Den hydrolyserede og dehydrerede voxilaprevir var de primære metabolitter, der blev identificeret i humant plasma. Uomdannet voxilaprevir er den primære form, der er til stede i fæces.

## Elimination

Efter en enkeltoral 400 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir var den gennemsnitlige totale genfinding af [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet over 92 %, og henholdsvis ca. 80 %, 14 % og 2,5 % blev genfundet i urin, fæces og udåndingsluft. Størstedelen af den sofosbuvirdosis, der blev genfundet i urinen, var GS-331007 (78 %), mens 3,5 % blev genfundet som sofosbuvir. Disse data indikerer, at renal clearance er den primære eliminationsvej for GS-331007. De mediane terminale halveringstider for sofosbuvir og GS-331007 efter administration af Vosevi var hhv. 0,5 og 29 timer.

Efter en enkelt oral 100 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-velpatasvir var den gennemsnitlige totale genfinding af [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet 95 %, og henholdsvis ca. 94 % og 0,4 % blev genfundet i fæces og urin. Uomdannet velpatasvir var den form, der primært var til stede i fæces, hvor den i gennemsnit udgjorde 77 % af den administrerede dosis, efterfulgt af monohydroxyleret velpatasvir (5,9 %) og desmetyleret velpatasvir (3,0 %). Disse data indikerer, at galdeudskillelse af moderstoffet var en primær eliminationsvej for velpatasvir. Den mediane terminale halveringstid for velpatasvir efter administration af Vosevi var ca. 17 timer.

Efter en enkelt oral 100 mg-dosis af [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir var den gennemsnitlige totale genfinding af [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet 94 %, med al radioaktivitet målt i fæces og ingen i urinen. Uomdannet voxilaprevir var den form, der primært var til stede i fæces, hvor den i gennemsnit udgjorde 40 % af den

administrerede dosis. Metabolitter af voxilaprevir til stede i fæces inkluderede des-[methylcyclopropylsulfonamid]-voxilaprevir (22,1 %), som dannes i tarmen, dehydro-voxilaprevir (7,5 %), og to des-[methylcyclopropylsulfonamid]-oxy-voxilaprevir metabolitter (5,4 % og 3,9 %). Galdeudskillelse af moderstoffet var den primære eliminationsvej for voxilaprevir. Den mediane terminale halveringstid for voxilaprevir efter administration af Vosevi var ca. 33 timer.

#### Linearitet/non-linearitet

AUC for sofosbuvir og GS-331007 er næsten proportional med dosis over doseringsintervallet fra 200 mg til 1200 mg. AUC for velpatasvir steg mere end proportionalt fra 5 til 50 mg og mindre end proportionalt fra 50 til 450 mg. Dette angiver, at absorptionen af velpatasvir begrænses af opløselighed. AUC for voxilaprevir (undersøgt efter indtagelse af mad) steg mere end proportionalt over doseringsintervallet fra 100 til 900 mg.

#### In vitro-potentialet for lægemiddelinteraktioner mellem sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir er substrater for lægemiddeltransportørerne P-gp og BCRP, hvorimod GS-331007 ikke er det. Velpatasvir og i mindre grad velpatasvir er også substrater for OATP1B og OATP1B3. *In vitro* blev der set langsom metabolisk omsætning af velpatasvir hovedsagligt via CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4, og af voxilaprevir hovedsageligt via CYP3A4.

Sofosbuvir og GS-331007 hæmmer ikke lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*), BSEP (galdesalt-eksportpumpe), OATP1B1, OATP1B3 og OCT (organisk kationtransportør) 1 og GS-331007 hæmmer ikke OAT1, OCT3, OCT2 og MATE1 (*multidrug and toxin extrusion protein*) -enzymmer.

Velpatasvir hæmmer lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og OATP2B1, og dets involvering i lægemiddelinteraktioner med disse transportører er primært begrænset til absorptionsprocessen. Ved klinisk relevante koncentrationer hæmmer velpatasvir ikke levertransportørerne BSEP, natriumtaurocholat cotransportørprotein (NTCP), OATP1A2 eller OCT1, renale transportører OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 eller MATE1, eller CYP eller UGT1A1 enzymer.

Voxilaprevir hæmmer lægemiddeltransportørerne P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, og dets involvering i lægemiddelinteraktioner med disse transportører er primært begrænset til absorptionsprocessen. Ved klinisk relevante koncentrationer hæmmer voxilaprevir ikke levertransportørerne OCT1, de renale transportører OCT2, OAT1, OAT3, eller MATE1 eller CYP-enzymmer eller UGT1A1-enzymmer.

#### Farmakokinetik hos specielle populationer

##### *Race og køn*

Der blev ikke identificeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle, der skyldes race eller køn, for sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir eller voxilaprevir.

##### *Ældre*

Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede patienter viste, at inden for det analyserede aldersinterval (18 til 85 år) havde alder ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir eller voxilaprevir. Hos de 13 patienter i alderen 75 til 84 år med tilgængelige farmakokinetiske data, var middeleksponeringen til voxilaprevir 93 % højere end middeleksponeringen observeret hos patienter i alderen 18 til 64 år.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Et resumé af virkningen af forskellige grader af nedsat nyrefunktion (RI) på eksponeringen for indholdsstofferne i Vosevi sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, som beskrevet nedenfor, vises i tabel 15.

**Tabel 15: Virkningen af forskellige grader af nedsat nyrefunktion (RI) på eksponeringer (AUC) for SOF, GS-331007, velpatasvir og voxilaprevir sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion**

	HCV-negative forsøgspersoner				HCV-inficerede forsøgspersoner		
	Mildt RI (eGFR $\geq 50$ og $< 80$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ )	Moderat RI (eGFR $\geq 30$ og $< 50$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ )	Svært RI (eGFR $< 30$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ )	ESRD, som krævede dialyse		Svært RI (eGFR $< 30$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ )	ESRD, der krævede dialyse
				Doseret 1 time før dialyse	Doseret 1 time efter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 gange $\uparrow$	2,1 gange $\uparrow$	2,7 gange $\uparrow$	1,3 gange $\uparrow$	1,6 gange $\uparrow$	~2 gange $\uparrow$	1,8 gange $\uparrow$
GS-331007	1,6 gange $\uparrow$	1,9 gange $\uparrow$	5,5 gange $\uparrow$	$\geq 10$ gange $\uparrow$	$\geq 20$ gange $\uparrow$	~7 gange $\uparrow$	18 gange $\uparrow$
Velpatasvir	-	-	1,5 gange $\uparrow$	-	-	-	1,4 gange $\uparrow$
Voxilaprevir	-	-	1,7 gange $\uparrow$	-	-	-	-

Sofosbuvirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 400 mg sofosbuvir blev undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med let (eGFR  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ), moderat (eGFR  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ) eller svært nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 30$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ) og hos patienter med ESRD, der krævede hæmodialyse, i forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR  $> 80$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ). GS-331007 fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 53 %. Efter en enkelt dosis på 400 mg sofosbuvir fjernede en 4-timers hæmodialysesession 18 % af den administrerede sofosbuvirdosis.

Hos HCV-inficerede voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion, som blev behandlet med en dosis på 200 mg sofosbuvir med ribavirin (n=10) eller 400 mg sofosbuvir med ribavirin (n=10) i 24 uger, eller med 90/400 mg ledipasvir/sofosbuvir (n=18) i 12 uger, var farmakokinetikken af sofosbuvir og GS-331007 i overensstemmelse med farmakokinetikken, som blev set hos HCV-negative voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Velpatasvirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 100 mg velpatasvir blev undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 30$  ml/min ved Cockcroft-Gault). Voxilaprevir udskilles ikke gennem nyrerne.

Endvidere blev voxilaprevirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 100 mg voxilaprevir undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 30$  ml/min ved Cockcroft-Gault). Farmakokinetikken af voxilaprevir er ikke blevet undersøgt hos forsøgspersoner med ESRD, som kræver dialyse (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken af sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir blev undersøgt hos HCV inficerede patienter med ESRD, der krævede dialyse, og som blev behandlet én gang dagligt med sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg i 12 uger, og sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion i fase II/III-studierne med sofosbuvir/velpatasvir.

Selvom eksponeringerne for den faste dosiskombination af sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir og voxilaprevir ikke blev direkte evalueret hos HCV-inficerede voksne patienter med ESRD, der kræver dialyse, efter administration af Vosevi, forventes eksponeringerne for sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir at svare til dem, som blev set efter administration af 400/100 mg sofosbuvir/velpatasvir hos HCV-inficerede patienter med ESRD, som krævede dialyse.

#### *Nedsat leverfunktion*

Sofosbuvirs farmakokinetik blev undersøgt efter 7 dages dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-inficerede voksne patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion var sofosbuvirs AUC<sub>0-24</sub> 126 % og 143 % højere hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, mens AUC<sub>0-24</sub> af GS-331007 var hhv. 18 % og 9 % højere. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede voksne patienter indikerer, at

cirrose (CPT klasse A) ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for sofosbuvir og GS-331007.

Velpatasvirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 100 mg velpatasvir blev undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B og C). Velpatasvirs samlede plasmaeksponering ( $AUC_{inf}$ ) var sammenlignelig hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, svært nedsat leverfunktion, og kontrolpersoner med normal leverfunktion. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede voksne patienter indikerer, at cirrose (CPT klasse A) ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for velpatasvir.

Voxilaprevirs farmakokinetik efter en enkelt dosis på 100 mg voxilaprevir blev undersøgt hos HCV-negative voksne patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (CPT klasse B og C). I forhold til patienter med normal leverfunktion, var voxilaprevirs  $AUC_{inf}$  299 % og 500 % højere hos patienter med hhv. moderat og svært nedsat leverfunktion. Den ubundne fraktion af voxilaprevir var cirka dobbelt så høj hos patienter med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med moderat nedsat leverfunktion eller normal leverfunktion. Populationsfarmakokinetisk analyse hos HCV-inficerede voksne patienter indikerede, at patienter med cirrose (CPT klasse A) havde 73 % højere eksponering for voxilaprevir end patienter uden cirrose (se pkt. 4.2).

#### *Legemsvægt*

Hos voksne havde legemsvægt ikke nogen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir i henhold til en populationsfarmakokinetisk analyse.

#### *Pædiatrisk population*

Eksponeringen for sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir og voxilaprevir hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover, der modtog orale doser af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg én gang dagligt var lig den hos voksne.

Farmakokinetikken af Vosevi hos pædiatriske patienter under 12 år, og som vejer mindre end 30 kg, er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Sofosbuvir

Sofosbuvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse ved brug af humane lymfocytter fra perifert blod og *in vivo*-mikronukleus-analyser hos mus. Der blev ikke observeret nogen teratogen virkning af sofosbuvir i studier af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. Sofosbuvir havde ingen negative virkninger på adfærd, reproduktion eller afkommets udvikling hos rotter i et udviklingsstudie før og efter fødslen.

Sofosbuvir var ikke karcinogen i de 2-årige karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter ved GS-331007-eksponeringer op til hhv. 17 og 10 gange højere end den humane eksponering.

#### Velpatasvir

Velpatasvir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse ved brug af humane lymfocytter fra perifert blod og *in vivo*-mikronukleus-analyser hos rotter.

Velpatasvir var ikke karcinogen i det transgene musestudie på 26 uger og i de 2-årige karcinogenicitetsstudier med rotter ved eksponeringer på op til hhv. 67 og 5 gange højere end den humane eksponering.

Velpatasvir havde ingen negative virkninger på parring og fertilitet. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i studier af udviklingstoksicitet hos mus og rotter med velpatasvir ved  $AUC$ -eksponeringer ca. hhv. 23 og 4 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske

dosis. Der sås dog en mulig teratogen virkning hos kaniner, hvor der sås en stigning i samlede viscerale misdannelser hos dyr, der blev udsat for AUC-eksponeringer på op til 0,5 gange den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt. I udviklingsstudiet hos rotter før og efter fødslen havde velpatasvir ingen negative virkninger på adfærd, reproduktion eller udvikling hos afkommet ved AUC-eksponeringer ca. 3 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

### Voxilaprevir

Voxilaprevir var ikke genotoksisk i et arsenal af *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, herunder bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse ved brug af humane lymfocytter fra perifert blod og *in vivo*-mikronukleus-analyser hos rotter.

Der er ikke blevet udført karcinogenicitetsstudier for voxilaprevir.

Voxilaprevir havde ingen negative virkninger på parring og fertilitet. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i studier af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner med voxilaprevir ved AUC-eksponeringer ca. hhv. 141 og 4 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis. I udviklingsstudiet hos rotter før og efter fødslen havde voxilaprevir ingen negative virkninger på adfærd, reproduktion eller udvikling hos afkommet ved AUC-eksponeringer ca. 238 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede kliniske dosis.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Vandfrit siliciumdioxid  
Copovidon  
Croscarmellosennatrium (E468)  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

#### Filmovertræk

Sort jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)  
Macrogol (1521)  
Polyvinylalkohol (E1203)  
Talcum (E553b)  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med et børnesikret lukke af polypropylen, som indeholder 28 filmovertrukne tabletter med en polyester spiral og et silicagel-tørremiddel.

Pakningsstørrelse: Æske indeholdende 1 beholder med 28 filmovertrukne tabletter.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1223/001

EU/1/17/1223/002

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 juli 2017

Dato for seneste fornyelse: 29 april 2022

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmovertrukne tabletter  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir og 100 mg voxilaprevir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
28 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1223/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter [Kun ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir og 50 mg voxilaprevir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information. [Kun ydre emballage]

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
28 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/17/1223/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletter [Kun ydre emballage]

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmovertrukne tabletter**  
**Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter**  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vosevi
3. Sådan skal du tage Vosevi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Hvis Vosevi er blevet ordineret til dit barn, skal du være opmærksom på, at alle oplysningerne i denne indlægsseddel vedrører dit barn (hvis det er tilfældet skal du læse ”dit barn” i stedet for ”du”).**

### 1. Virkning og anvendelse

Vosevi er et lægemiddel, der indeholder de aktive stoffer sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir i den samme tablet. Det gives til behandling af patienter i alderen 12 år og derover, og som vejer mindst 30 kg, med en kronisk (langvarig) virusinfektion i leveren, der kaldes hepatitis C.

De aktive stoffer i dette lægemiddel arbejder sammen ved at blokere tre forskellige proteiner, som hepatitis C-viruset skal bruge til at vokse og formere sig, og forårsager derved at infektionen udrykkes i kroppen.

### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vosevi

#### Tag ikke Vosevi

- **Hvis du er allergisk** over for sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vosevi (angivet i punkt 6).

→ Hvis dette gælder for dig, **må du ikke tage Vosevi, og du skal straks fortælle det til lægen.**

- **Hvis du aktuelt tager nogle af de følgende lægemidler:**
  - **rifampicin** og **rifabutin** (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
  - **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes mod depression)
  - **carbamazepin**, **phenobarbital** og **phenytoin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)

- **rosuvastatin** (medicin, der anvendes til at behandle forhøjet blodkolesterol eller nedsætte risikoen for visse hjerte/karhændelser)
- **dabigatranetexilat** (medicin, der anvendes til at forebygge blodpropper)
- **ethinylestradiol**-indeholdende lægemidler, herunder mange kontraceptiva

### Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge, hvis du:

- **har andre leverproblemer** end hepatitis C, for eksempel
  - **hvis du har** eller tidligere har haft en infektion med **hepatitis B**-virussen, da din læge kan ønske at overvåge dig nøjere
  - **hvis du har gennemgået en levertransplantation**
- **er i behandling for hiv-infektion**, da din læge kan ønske at overvåge dig nøjere.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Vosevi, hvis:

- du får eller inden for de seneste par måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme, da det kan medføre en livstruende reduktion af din puls. Lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel. Hvis behandling med Vosevi er nødvendig, kan yderligere overvågning af dit hjerte være nødvendig.
- du har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesmedicin skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Vosevi. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Vosevi.

**Sig det straks til lægen**, hvis du aktuelt tager, eller i den seneste måned har taget et hvilket som helst lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- langsom eller uregelmæssig puls, eller hjerterytme problemer
- åndenød eller forværring af eksisterende åndenød
- brystmerter
- svimmelhed
- hjertebanken
- at du er tæt på at besvime eller få besvimelsesanfald

### Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Vosevi. Dette gøres så:

- Din læge kan beslutte, om du skal tage Vosevi og hvor længe
- Din læge kan bekræfte, at behandlingen har virket, og at du ikke længere har hepatitis C-virus.

### Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år, og som vejer mindre end 30 kg. Anvendelsen af Vosevi er endnu ikke undersøgt hos disse patienter.

### Brug af anden medicin sammen med Vosevi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Er du i tvivl, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

**Nogle lægemidler må ikke tages sammen med Vosevi.** At tage Vosevi med nogen af disse kan stoppe din medicin med at virke korrekt, eller forværre bivirkningerne:

- **rifampicin** og **rifabutin** (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
- **perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes mod depression)

- **carbamazepin, phenobarbital og phenytoin** (medicin, der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
- **rosuvastatin** (medicin, der anvendes til at behandle forhøjet blodkolesterol eller nedsætte risikoen for visse hjerte/karhændelser)
- **dabigatranetexilat** (medicin, der anvendes til at forebygge blodpropper)
- **ethinylestradiol**-indeholdende lægemidler, herunder mange kontraceptiva

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

- **amiodaron**, som anvendes til behandling af uregelmæssig hjerterytme
- **rifapentin** (et antibiotikum, der anvendes til behandling af infektioner, herunder tuberkulose)
- **oxcarbazepin** (lægemiddel der anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
- **tenofoviridisoproxilfumarat** eller et hvilket som helst lægemiddel, der indeholder tenofoviridisoproxilfumarat, (lægemiddel der anvendes til at behandle hiv-infektion)
- **atazanavir, efavirenz eller lopinavir**, som anvendes til at behandle hiv-infektion
- **digoxin**, som anvendes til at behandle hjertesygdomme
- **modafinil**, som anvendes til at behandle søvnforstyrrelser
- **atorvastatin, pravastatin eller andre statiner**, der anvendes til at behandle forhøjet kolesterol
- **ciclosporin**, der anvendes til suppression af immunsystemet

Hvis du tager Vosevi sammen med nogle af disse lægemidler, kan det forhindre, at lægemidlerne virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger mere udtalte. Det kan være nødvendigt, at din læge giver dig et andet lægemiddel, eller justerer dosis af det lægemiddel, du tager.

- **Få rådgivning fra en læge eller apotekspersonalet**, hvis du tager lægemidler, der anvendes til at behandle **mavesår, halsbrand eller sure opstød**, da disse kan nedsætte mængden af velpatasvir i blodet. Disse lægemidler omfatter:
  - syreneutraliserede midler (såsom aluminium/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat). Disse lægemidler skal tages mindst 4 timer før eller 4 timer efter Vosevi.
  - protonpump hæmmere (såsom omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Hvis du behøver høje doser af disse lægemidler, vil din læge muligvis give dig et andet lægemiddel i stedet eller justere dosen af din medicin.
  - H<sub>2</sub>-receptorantagonister (såsom famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Hvis du har behov for høje doser af disse lægemidler, kan din læge give dig et andet lægemiddel i stedet eller justere dosis af det lægemiddel, du tager.

Disse lægemidler kan nedsætte mængden af Vosevi i blodet. Hvis du tager et af disse lægemidler, vil din læge enten give dig et andet lægemiddel mod mavesår, halsbrand eller sure opstød, eller anbefale, hvordan og hvornår du tager lægemidlet.

- **Få rådgivning fra en læge eller apotekspersonalet**, hvis du tager **warfarin eller andre lignende lægemidler**, såkaldte vitamin K-antagonister, der anvendes til fortynding af blodet. Din læge kan være nødt til at tage hyppigere blodprøver for at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.
- Din leverfunktion kan ændre sig under behandling for hepatitis C, og kan derfor påvirke anden medicin (f.eks. medicin brugt til at undertrykke dit immunsystem osv.). Lægen kan være nødt til nøje at overvåge disse andre lægemidler, som du tager, og foretage dosisjusteringer efter påbegyndelse af Vosevi.

## Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, ammer, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Virkningerne af Vosevi på graviditet kendes ikke.

## Graviditet

**Vosevi frarådes under graviditet.** Virkningen af Vosevi under graviditet er ikke klarlagt.

## Amning

**Du må ikke amme under behandlingen med Vosevi.** Nogle aktive stoffer i Vosevi, kan udskilles i modermælken hos mennesker.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Vosevi vil ikke påvirke din evne til at føre køretøjer eller anvende værktøj eller maskiner.

## Vosevi indeholder lactose

**Fortæl lægen, hvis du er intolerant over for lactose eller ikke tåler andre sukkerarter.** Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## Vosevi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Vosevi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis Vosevi er **én 400 mg/100 mg/100 mg tablet eller to 200 mg/50 mg/50 mg tabletter én gang om dagen i 8 eller 12 uger.**

### Tag Vosevi som anvist af lægen.

Slug tablettene/tabletterne hel med mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles, da den har en meget bitter smag.

## Nyreproblemer

Fortæl lægen, hvis du **har nyreproblemer**, eller hvis du får **dialyse**, da Vosevi ikke er blevet fuldt undersøgt hos patienter med svære nyreproblemer.

## Leverproblemer

Vosevi bør ikke anvendes, hvis du har moderate eller alvorlige leverproblemer.

**Hvis du tager et syreneutraliserende middel**, skal du tage det mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Vosevi.

**Hvis du kaster op, efter du har taget Vosevi**, kan det påvirke mængden af Vosevi i blodet. Dette kan få Vosevi til at virke mindre effektivt.

- Hvis du kaster op **mindre end 4 timer efter**, du har taget Vosevi, skal du tage en ny dosis.
- Hvis du kaster op **mere end 4 timer efter**, du har taget Vosevi, skal du ikke tage en anden dosis før din næste skemalagte dosis.

## Hvis du har taget for meget Vosevi

Hvis du utilsigtet har taget mere end den anbefalede dosis Vosevi, kan du have større risiko for at få bivirkninger af lægemidlet (*se punkt 4, Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for rådgivning. Tag tabletbeholderen med, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

### **Hvis du har glemt at tage Vosevi**

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du glemmer en dosis, skal du regne ud, hvor lang tid der er gået, siden du sidst tog Vosevi:

- **Hvis du opdager det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, du normalt tager Vosevi, skal du tage den glemte dosis snarest muligt. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, du normalt tager Vosevi, skal du vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser tæt på hinanden), som erstating for den glemte dosis.

### **Du må ikke holde op med at tage Vosevi**

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsprogrammet, så lægemidlet får de bedste betingelser for at behandle din infektion med hepatitis C.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

**Stop med at tage Vosevi og søg straks lægehjælp, hvis du oplever nogen af følgende symptomer:**

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals (angioødem) (*en ikke almindelig bivirkning – kan påvirke op til 1 ud af 100 personer*)
- et udbredt, alvorligt udslæt, hvor huden skaller af, og som kan være ledsaget af feber, influenzalignende symptomer, blærer i munden, øjnene og/eller på kønsorganerne (Stevens-Johnson syndrom) (*hyppigheden af bivirkningen er ikke kendt*)

### **Andre bivirkninger, der kan forekomme**

#### **Meget almindelige bivirkninger**

*(kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)*

- hovedpine
- diarré
- føle sig dårlig (kvalme)

#### **Almindelige bivirkninger**

*(kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)*

- mavesmerter
- mindsket appetit
- opkastning
- muskelsmerter (myalgi)
- unormalitet i laboratorieundersøgelser af leverfunktion (total bilirubin)
- udslæt

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

*(kan påvirke op til 1 i 100 personer)*

- muskelspasmer

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på tabletbeholderen og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Vosevi indeholder:

- Aktive stoffer: sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir og 100 mg voxilaprevir eller 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir og 50 mg voxilaprevir.
- Øvrige indholdsstoffer:  
*Tabletterne:*  
Vandfrit siliciumdioxid, copovidon, croscarmellosematrium (E468) (se punkt 2 i denne indlægsseddel), lactosemonohydrat (se punkt 2 i denne indlægsseddel), magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
  
*Filmovertræk:*  
Sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), macrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), talcum (E553b), titandioxid (E171).

### Udseende og pakningsstørrelser

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmovertrukne tabletter er beige, kapselformede tabletter, præget med "GSI" på den ene side og med "3" på den anden side. Tabletten er 20 mm lang og 10 mm bred.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter er beige, ovale tabletter, præget med "GSI" på den ene side og "SVV" på den anden side. Tabletten er 15 mm lang og 8 mm bred.

Tabletterne er pakket i plastbeholdere med børnesikret låg. Hver beholder indeholder et silicagel-tørremiddel, som skal blive i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne. Silicagel-tørremidlet kommer i et separat brev eller hylster og må ikke sluges.

Følgende pakningsstørrelse er tilgængelig for både 400 mg/100 mg/100 mg og 200 mg/50 mg/50 mg filmovertrukne tabletter:

- æske indeholdende 1 tabletbeholder med 28 filmovertrukne tabletter

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den pålagte endelige undersøgelsesrapport angående ikke-interventionssikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PASS) for det lægemiddel/de lægemidler nævnt ovenfor er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Observationsundersøgelsen og den systematiske gennemgang/meta-analyse viste ikke en øget risiko for recidiv af hepatocellulær karcinom hos patienter behandlet med direkte virkende antivirale midler. Forpligtelsen af DAA-PASS-undersøgelsen anses at være opfyldt og de respektive produkter bør fjernes fra listen over lægemidler underlagt yderligere overvågning.

I lyset af de tilgængelige data vedrørende den endelige undersøgelsesrapport angående PASS anså PRAC, at ændringer til produktinformationen var berettiget.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for resultaterne af undersøgelsen af det lægemiddel/de lægemidler nævnt ovenfor er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP er af den mening, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse til det lægemiddel/de lægemidler nævnt ovenfor ændres.