

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 111 mg Lactose (als Monohydrat).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Sofosbuvir, 50 mg Velpatasvir und 50 mg Voxilaprevir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 55 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten

Beige, kapselförmige Filmtablette mit den Abmessungen 10 mm x 20 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „3“.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten

Beige, ovale Filmtablette mit den Abmessungen 8 mm x 15 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „SVV“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) .

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vosevi sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vosevi bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ist die Einnahme von einer 400 mg/100 mg/100 mg Tablette oder von zwei 200 mg/50 mg/50 mg Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Behandlungsdauer für alle HCV-Genotypen ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Vosevi für alle HCV-Genotypen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg

| Patientengruppe | Behandlungsdauer |
|--|--|
| DAA-naive Patienten ohne Zirrhose | 8 Wochen |
| DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose | 12 Wochen |
| | 8 Wochen können bei Patienten mit einer Genotyp 3-Infektion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1) |
| DAA-vorbehandelte Patienten* ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | 12 Wochen |

DAA: direkt wirkende antivirale Mittel

* In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, Ledipasvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir (zusammen mit Sofosbuvir und Velpatasvir für weniger als 12 Wochen angewendet).

Versäumte Dosis

Wenn der Patient eine Dosis Vosevi ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme der Tablette(n) so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis Vosevi zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge Vosevi auf einmal einzunehmen.

Bei Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Dosis Vosevi einnehmen. Wenn es mehr als 4 Stunden nach der Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Vosevi erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Vosevi wurde bei dialysepflichtigen Patienten mit ESRD nicht untersucht. Vosevi kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Vosevi wird nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B oder C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Kindern unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette(n) im Ganzen zu schlucken, zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkauen noch zu zerkleinern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Dabigatranetexilat (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln, wie kombinierte orale Verhütungsmittel oder vaginale Hormonringe (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Bradykardie und Herzblock

Lebensbedrohliche Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir-haltigen Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron beobachtet. Im Allgemeinen trat eine Bradykardie innerhalb von Stunden oder Tagen auf, aber es wurden Fälle mit einer längeren Dauer bis zum Einsetzen, meist bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung, beobachtet.

Amiodaron sollte nur bei mit Vosevi behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, dass sich die Patienten während der ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Anwendung einer stationären Überwachung ihrer Herzfunktion unterziehen. Danach sollte täglich eine ambulante oder eigenständige Überwachung der Herzfrequenz für mindestens die ersten beiden Behandlungswochen erfolgen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte auch bei Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Vosevi eingeleitet werden soll, die Herzfunktion, wie oben beschrieben, überwacht werden.

Alle Patienten, die gleichzeitig Amiodaron anwenden oder kürzlich angewendet haben, sollten hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Koinfektion mit HCV/HBV

Zur Anwendung von Vosevi bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Fälle von HBV-Reaktivierung, teilweise mit Todesfolge, wurden während oder nach der Behandlung mit DAAs berichtet. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV/HBV-koinfizierte Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Vosevi kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Anwendung von Vosevi wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B oder C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten nach Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Vosevi in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren und/oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Efavirenz, Modafinil, Oxcarbazepin oder Rifapentin), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir, Velpatasvir und/oder Voxilaprevir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit starken OATP1B-Inhibitoren

Arzneimittel, die starke OATP1B-Inhibitoren sind (z. B. Ciclosporin) können die Plasmakonzentration von Voxilaprevir wesentlich erhöhen, deren Sicherheit noch nicht erwiesen ist. Die gleichzeitige Anwendung starker OATP1B-Inhibitoren mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Vosevi wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofovirdisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Vosevi und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat enthält, oder Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Vosevi gleichzeitig mit

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder mit Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofovirdisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat.

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie - insbesondere in den ersten 3 Monaten - ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Vosevi Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir enthält, kann es während der Behandlung mit Vosevi zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Potentielle Auswirkungen von Vosevi auf andere Arzneimittel

Velpatasvir und Voxilaprevir sind Inhibitoren des Wirkstofftransporter P-gp, des BCRP (Breast Cancer Resistance Proteins), des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1 und des OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Arzneimittel, die empfindliche Substrate dieser Transporter sind und für die bekannt ist, dass erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden Ereignissen assoziiert sind, sind kontraindiziert (siehe Tabelle 2). Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) und Rosuvastatin (OATP1B und BCRP-Substrat) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Vosevi

Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. Velpatasvir und Voxilaprevir sind Substrate der Wirkstofftransporter OATP1B1 und OATP1B3. *In vitro* wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir vorwiegend durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 und von Voxilaprevir vorwiegend durch CYP3A4 beobachtet.

Arzneimittel, die zu einer Verringerung der Plasmaexposition von Vosevi führen können

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren und/oder starke CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir, Velpatasvir und/oder Voxilaprevir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren und/oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Efavirenz, Modafinil, Oxcarbazepin oder Rifapentin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen

von Sofosbuvir, Velpatasvir und/oder Voxilaprevir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2).

Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Plasmaexposition von Vosevi führen können

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir führen. Arzneimittel, die OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Velpatasvir oder Voxilaprevir führen. Die gleichzeitige Anwendung starker Inhibitoren von OATP1B (z. B. Ciclosporin) mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2). Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Vosevi, die durch P-gp-, BCRP- und CYP-Inhibitoren vermittelt werden, sind nicht zu erwarten. Vosevi kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP- und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit Vosevi verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der INR-Werte empfohlen.

Auswirkungen einer DAA-Therapie auf Arzneimittel, die über die Leber metabolisiert werden

Die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über die Leber metabolisiert werden (z. B. Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren), kann durch Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie, die mit der Clearance des Hepatitis-C-Virus zusammenhängen, beeinflusst werden.

Mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln behandelte Patientinnen

Die gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln kann das Risiko für einen Alanin-Aminotransferase(ALT)-Anstieg erhöhen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln

Tabelle 2 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM, geometric least-squares mean] innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien, die entweder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder mit den Einzelsubstanzen (Sofosbuvir, Velpatasvir und/oder Voxilaprevir) durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter Vosevi auftreten können. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|--|------------------|-----|------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL | | | | | |
| <i>Antazida</i> | | | | | |
| z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Vosevi einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten. |
| <i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i> | | | | | |
| Famotidin (40-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^c Famotidin gleichzeitig mit Vosevi angewendet Cimetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir) | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | H ₂ -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Vosevi angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt. |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | | |
| Famotidin (40-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^c Famotidin 12 Stunden vor Vosevi angewendet (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir) | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| <i>Protonenpumpeninhibitoren</i> | | | | | |
| Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^c Omeprazol 2 Stunden vor Vosevi angewendet Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir) | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↓ 0,77 (0,65; 0,91) | ↓ 0,73 (0,67; 0,79) | | Protonenpumpeninhibitoren können mit Vosevi angewendet werden und zwar in einer Dosis, die eine mit Omeprazol 20 mg vergleichbare Dosis nicht übersteigt. |
| | Velpatasvir | ↓ 0,43 (0,38; 0,49) | ↓ 0,46 (0,41; 0,52) | | |
| | Voxilaprevir | ↓ 0,76 (0,69; 0,85) | ↔ | | |
| Omeprazol (20 mg einmal täglich) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^c Omeprazol 4 Stunden nach Vosevi angewendet (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir) | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↓ 0,49 (0,43; 0,55) | ↓ 0,49 (0,43; 0,55) | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | | |
| ANTIARRHYTHMIKA | | | | | |
| Amiodaron | Die Wirkung auf die Amiodaron-, Voxilaprevir-, Velpatasvir- und Sofosbuvir- Konzentration ist nicht bekannt. | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und einem Sofosbuvir-haltigen Regime kann eine schwere symptomatische Bradykardie bewirken. Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Vosevi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Digoxin | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Vorsicht ist geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen. |
| Digoxin (0,25-mg- Einzeldosis) ^c + Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) (Hemmung von P-gp) | Auswirkungen auf die Velpatasvir- Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir <i>Beobachtet:</i> Digoxin | | | | |
| | | ↑ 1,88 (1,71; 2,08) | ↑ 1,34 (1,13; 1,60) | | |
| ANTIKOAGULANZIEN | | | | | |
| Dabigatranetexilat (75-mg- Einzeldosis) + Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) + Voxilaprevir (100-mg-Einzeldosis) ^f (Hemmung von P-gp) | Auswirkungen auf die Sofosbuvir-, Velpatasvir- und Voxilaprevir- Konzentrationen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Beobachtet:</i> Dabigatran | | | | Vosevi zusammen mit Dabigatranetexilat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| | | ↑ 2,87 (2,61; 3,15) | ↑ 2,61 (2,41; 2,82) | | |
| Edoxaban (Hemmung von OATP1B1) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Edoxaban (aktiver Metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Edoxaban wird nicht empfohlen. Sollte ein direkter Xa-Inhibitor als notwendig erachtet werden, können Apixaban oder Rivaroxaban in Betracht gezogen werden. |
| Vitamin-K-Antagonisten (Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Vosevi) | Wechselwirkungen nicht untersucht. | | | | Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. |
| ANTIKNVULSIVA | | | | | |
| Phenytoin Phenobarbital (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Die Anwendung von Vosevi mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Carbamazepin (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Vosevi zusammen mit Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↓ 0,52 (0,43; 0,62) | ↓ 0,52 (0,46; 0,59) | | |
| ANTIMYKOTIKA | | | | | |
| Ketoconazol (Hemmung von P-gp und CYP3A) | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Ketoconazol erforderlich. |
| Ketoconazol (200 mg zweimal täglich) + Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) ^f Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Hemmung von P-gp und CYP3A) | Auswirkungen auf die Ketoconazol- Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ketoconazol | | | | |
| | <i>Beobachtet:</i> Velpatasvir | ↑ 1,29 (1,02; 1,64) | ↑ 1,71 (1,35; 2,18) | | |
| Voriconazol (CYP3A-Hemmung) | Wechselwirkungen wurden nur mit Voxilaprevir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Voriconazol erforderlich. |
| Voriconazol (200 mg zweimal täglich) + Voxilaprevir (100-mg- Einzeldosis) ^f | <i>Beobachtet:</i> Voxilaprevir | ↔ | ↑ 1,84 (1,66; 2,03) | | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE | | | | | |
| Rifampicin (Einzeldosis) (Hemmung von OATP1B) | Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir und Voxilaprevir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir | | | | Die Anwendung von Vosevi mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Rifampicin (600-mg- Einzeldosis) + Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) ^f | <i>Beobachtet:</i> Velpatasvir | ↑ 1,28 (1,05; 1,56) | ↑ 1,46 (1,17; 1,83) | | |
| Rifampicin (600-mg- Einzeldosis) + Voxilaprevir (100-mg-Einzeldosis) ^f | Voxilaprevir | ↑ 11,10 (8,23; 14,98) | ↑ 7,91 (6,20; 10,09) | | |
| Rifampicin (Mehrfachdosis) (Induktion von P-gp und CYP) | Auswirkungen auf die Rifampicin- Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin | | | | |
| Rifampicin (600 mg einmal täglich) + Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) ^f | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↓ 0,23 (0,19; 0,29) | ↓ 0,28 (0,24; 0,32) | | |
| Rifampicin (600 mg einmal täglich) + Velpatasvir (100-mg Einzeldosis) ^f | Velpatasvir | ↓ 0,29 (0,23; 0,37) | ↓ 0,18 (0,15; 0,22) | | |
| Rifampicin (600 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100-mg-Einzeldosis) ^f | Voxilaprevir | ↔ | ↓ 0,27 (0,23; 0,31) | | |
| Rifabutin (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Vosevi zusammen mit Rifabutin (siehe Abschnitt 4.3) ist kontraindiziert. |
| | <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir | ↓ 0,64 (0,53; 0,77) | ↓ 0,76 (0,63; 0,91) | | |
| Rifapentin (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Rifapentin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN | | | | | |
| Tenofovirdisoproxilfumarat (Hemmung von P-gp) | Es wurde nachgewiesen, dass Vosevi die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp-Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C _{max}) war während der gleichzeitigen Behandlung mit Vosevi und Darunavir + Ritonavir + Tenofovirdisoproxilfumarat/Emtricitabin um etwa 40 % höher. Patienten, die gleichzeitig Tenofovirdisoproxilfumarat und Vosevi erhalten, sollten auf mit Tenofovirdisoproxilfumarat assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das Tenofovirdisoproxilfumarat enthält (siehe Abschnitt 4.4). | | | | |
| Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (600/200/300 mg einmal täglich) ^g + Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{f, h} (Induktion von CYP) | Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↓ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| <i>Beobachtet:</i> Efavirenz | | ↔ | ↔ | ↔ | |
| Sofosbuvir | | ↑ 1,38 (1,14; 1,67) | ↔ | | |
| Velpatasvir | | ↓ 0,53 (0,43; 0,64) | ↓ 0,47 (0,39; 0,57) | ↓ 0,43 (0,36; 0,52) | |
| Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirafenamid (200/25/25 mg einmal täglich) ⁱ + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f | <i>Beobachtet:</i> Rilpivirin | | ↔ | ↔ | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid erforderlich. |
| Sofosbuvir | | ↔ | ↔ | | |
| Velpatasvir | | ↔ | ↔ | ↔ | |
| Voxilaprevir | | ↔ | ↔ | ↔ | |
| ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN | | | | | |
| Atazanavir , geboostert durch Ritonavir (300 + 100-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100-mg-Einzeldosis) ^f (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A) | Auswirkungen auf die Atazanavir- und Ritonavir-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir | | | | Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Atazanavir zu einer erhöhten Konzentration von Voxilaprevir führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Atazanavir-haltigen Therapien wird nicht empfohlen. |
| <i>Beobachtet:</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) | | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Darunavir , geboostert durch Ritonavir (800 + 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich) ^j + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A) | <i>Beobachtet:</i> Darunavir | ↔ | ↔ | ↓ 0,66 (0,58; 0,74) | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, Darunavir (geboostert durch Ritonavir) oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | 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 (Hemmung von OATP1B) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir | | | | Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Lopinavir- haltigen Therapien wird nicht empfohlen. |
| ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN | | | | | |
| Raltegravir (400 mg zweimal täglich) ^k + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich) ^j + Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{f, h} | Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Voxilaprevir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, Raltegravir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich. |
| | <i>Beobachtet:</i> Raltegravir | ↔ | ↔ | ↓ 0,79 (0,42; 1,48) | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200/10 mg einmal täglich) ^l + Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B, P-gp/BCRP und CYP3A) | <i>Beobachtet:</i> Elvitegravir | ↔ | ↔ | ↑ 1,32 (1,17; 1,49) | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamidfumarat erforderlich. |
| | 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 einmal täglich) + Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^h | Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Voxilaprevir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Dolutegravir erforderlich. |
| | <i>Beobachtet:</i> Dolutegravir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL | | | | | |
| Johanniskraut (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Die Anwendung von Vosevi zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN | | | | | |
| Atorvastatin | Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit Vosevi ist in einer Dosis möglich, die Atorvastatin 20 mg nicht übersteigt. |
| Atorvastatin (40-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^f | <i>Beobachtet:</i> Atorvastatin | ↑ 1,7 (1,5; 1,9) | ↑ 1,5 (1,5; 1,6) | | |
| Rosuvastatin | Auswirkungen auf Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Vosevi zusammen mit Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Rosuvastatin (10-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B und BCRP) | <i>Beobachtet:</i> Rosuvastatin | ↑ 18,9 (16,2; 22,0) | ↑ 7,4 (6,7; 8,2) | | |
| Pravastatin | Auswirkungen auf Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin mit Vosevi ist in einer Dosis möglich, die Pravastatin 40 mg nicht übersteigt. |
| Pravastatin (40 mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B) | <i>Beobachtet:</i> Pravastatin | ↑ 1,89 (1,53; 2,34) | ↑ 2,16 (1,79; 2,60) | | |
| Andere Statine (Hemmung von OATP1B) | Auswirkungen auf Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin nicht untersucht. | | | | Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Vosevi wird nicht empfohlen. |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| NARKOTISCHE ANALGETIKA | | | | | |
| Methadon | Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Methadon erforderlich. |
| Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg täglich]) + Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^f | <i>Beobachtet:</i> R-Methadon | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | S-Methadon | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↑ 1,30 (1,00; 1,69) | | |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | | | | |
| Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^f + Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) ^e (Hemmung von OATP1B oder P-gp oder BCRP) | <i>Beobachtet:</i> Ciclosporin | ↔ | ↔ | | Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Ciclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| | Sofosbuvir | ↑ 2,54 (1,87; 3,45) | ↑ 4,53 (3,26; 6,30) | | |
| Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^e + Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) ^f | Ciclosporin | ↔ | ↓ 0,88 (0,78; 1,0) | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,56 (1,22; 2,01) | ↑ 2,03 (1,51; 2,71) | | |
| Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^e + Voxilaprevir (100-mg- Einzeldosis) ^f | Ciclosporin | ↔ | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↑ 19,0 (14,1; 25,6) | ↑ 9,4 (7,4; 12,0) | | |
| Tacrolimus | Auswirkungen auf die Velpatasvir- oder Voxilaprevir-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein. |
| Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis) ^e + Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) ^f | <i>Beobachtet:</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) | | |

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus | Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b} | | | | Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi |
|---|---|------------------|-----|------------------|---|
| | Wirkstoff | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ORALE KONTRAZEPTIVA | | | | | |
| Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f | <i>Beobachtet:</i> Norelgestromin | ↔ | ↔ | ↔ | Vosevi zusammen mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Alternative Verhütungsmethoden (z. B. ausschließlich Progesteron- haltige Verhütungsmittel oder nicht-hormonelle Methoden) sollten in Betracht gezogen werden. |
| | Norgestrel | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Ethinylestradiol | ↔ | ↔ | ↔ | |
| STIMULANTIEN | | | | | |
| Modafinil (Induktion von P-gp und CYP) | Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Modafinil wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |

- Mittleres Verhältnis (90%-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt = 1,00.
- Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.
- Bereich, unterhalb dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70 %.
- Dies sind Arzneimittel innerhalb einer Klasse, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.
- Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich: 80-125 %.
- Bereich, in dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143 %.
- Angewendet als Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir DF in Fixdosiskombination.
- Angewendet als Sofosbuvir, Velpatasvir in Fixdosiskombination.
- Angewendet als Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirafenamid in Fixdosiskombination.
- Angewendet als Emtricitabin, Tenofoviridisoproxilfumarat in Fixdosiskombination.
- Bereich, in dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50-200 %.
- Angewendet als Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Fixdosiskombination.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir oder Vosevi bei Schwangeren vor.

Sofosbuvir

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erreichten Bereiche der Sofosbuvir-Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3).

Velpatasvir

In tierexperimentellen Studien wurden Hinweise auf eine mögliche Reproduktionstoxizität gesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Voxilaprevir

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen wird Vosevi während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sofosbuvir, Metabolite von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Tieren zeigten, dass Velpatasvir und Metabolite von Sofosbuvir in die Milch übergehen. Bei der Verabreichung an laktierende Ratten wurde Voxilaprevir im Plasma der gesäugten Jungtiere nachgewiesen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Vosevi während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Vosevi auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Voxilaprevir auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vosevi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

In klinischen Phase-2- und -3-Studien betrug der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft absetzten, 0,1 % für Patienten, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen erhielten. In den pivotalen klinischen Phase-2- und -3-Studien setzte keiner der Patienten, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen erhielten, die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Vosevi beruht auf Sicherheitsdaten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung. Alle Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3: Unter Vosevi festgestellte Nebenwirkungen

| Häufigkeit | Nebenwirkung |
|--|---|
| <i>Erkrankungen des Nervensystems:</i> | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i> | |
| Sehr häufig | Diarrhoe, Übelkeit |
| Häufig | Abdominale Schmerzen, verminderter Appetit, Erbrechen |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i> | |
| Häufig | Hautausschlag |
| Gelegentlich | Angioödem ^a |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i> | |
| Häufig | Myalgie |
| Gelegentlich | Muskelspasmen |
| <i>Laborwertveränderungen:</i> | |
| Häufig | Gesamtbilirubin erhöht |

a. Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung Sofosbuvir-/Velpatasvir-haltiger Arzneimittel gemeldet

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung von Vosevi bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren basiert auf Daten von 21 DAA-naiven Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1, 2, 3 oder 4 (ohne Zirrhose), die in einer offenen klinischen Phase-2-Studie (Studie 1175) für 8 Wochen mit Vosevi behandelt wurden. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen, die in klinischen Studien zu Vosevi bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir enthaltenden Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron und/oder anderen Herzfrequenz senkenden Arzneimitteln beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen der Haut

Häufigkeit nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom

Laboranomalien

Gesamtbilirubin

In den Phase-3-Studien wurde aufgrund der Hemmung von OATP1B1 und OATP1B3 durch Voxilaprevir eine Erhöhung des Gesamtbilirubins um weniger oder gleich des 1,5-Fachen der oberen Normgrenze bei 4 % der Patienten ohne Zirrhose und bei 10 % der Patienten mit kompensierter Zirrhose beobachtet. Die Gesamtbilirubinwerte fielen nach Abschluss der Behandlung mit Vosevi ab.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit von Sofosbuvir in einer Fixdosiskombination mit entweder Ledipasvir oder Velpatasvir wurde bei 154 dialysepflichtigen Patienten mit ESRD untersucht (Studie 4062 und Studie 4063). In diesem Rahmen ist die Exposition gegenüber dem Sofosbuvir-Metaboliten GS-331007 um das 20-Fache erhöht und übersteigt die Konzentrationen, bei denen in präklinischen Studien Nebenwirkungen beobachtet wurden. In diesem begrenzten klinischen Sicherheitsdatensatz war das Auftreten unerwünschter Ereignisse und Todesfälle nicht deutlich höher als der erwartete Wert bei ESRD-Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchsten dokumentierten Dosen von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir waren Einzeldosen von jeweils 1.200 mg, 500 mg und 900 mg. In Studien mit gesunden erwachsenen Probanden mit Sofosbuvir und Velpatasvir wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet und die unerwünschten Ereignisse waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Voxilaprevir 900 mg erhielten, waren Diarrhoe (34 %), Übelkeit (17 %) und Kopfschmerzen (9 %).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Vosevi. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit Vosevi umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Der zirkulierende Hauptmetabolit von Sofosbuvir, GS-331007, kann mittels Hämodialyse mit einem Extraktionsverhältnis von 53 % effizient entfernt werden. Hämodialyse führt wahrscheinlich nicht zu einer signifikanten Entfernung von Velpatasvir oder Voxilaprevir, da Velpatasvir und Voxilaprevir in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: **J05AP56**

Wirkmechanismus

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) bildet. GS-461203 wird mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut und führt zum Kettenabbruch. In einem biochemischen Test hemmte GS-461203 die Aktivität der rekombinanten NS5B-Polymerase der HCV-Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a. GS-461203 ist weder ein Inhibitor der humanen DNA- oder RNA-Polymerasen noch der mitochondrialen RNA-Polymerase.

Velpatasvir ist ein pangenotypischer HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das für die virale Replikation erforderlich ist.

Voxilaprevir ist ein pangenotypischer Inhibitor der NS3/4A-Protease des HCV. Voxilaprevir wirkt als nicht-kovalenter, reversibler Inhibitor der NS3/4A-Protease.

Antivirale Aktivität

Die 50 % effektiven Konzentrationswerte (EC_{50}) von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die für die NS5B-, NS5A- und NS3-Proteasesequenzen aus Laborstämmen kodieren, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die EC_{50} -Werte von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir gegen klinische Isolate sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Aktivität von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir gegen ungekürzte oder chimäre Labor-Replikons

| Replikon-Genotyp | Sofosbuvir EC ₅₀ , nM ^a | Velpatasvir EC ₅₀ , nM ^a | Voxilaprevir EC ₅₀ , nM ^a |
|------------------|---|--|---|
| 1a | 40 | 0,014 | 3,9 ^c |
| 1b | 110 | 0,016 | 3,3 ^c |
| 2a | 50 | 0,005-0,016 ^c | 3,7-4,5 ^e |
| 2b | 15 ^b | 0,002-0,006 ^c | 1,8-6,6 ^f |
| 3a | 50 | 0,004 | 6,1 ^f |
| 4a | 40 | 0,009 | 2,9 ^e |
| 4d | 33 | 0,004 | 3,2 ^e |
| 5a | 15 ^b | 0,021-0,054 ^d | 1,9 ^f |
| 6a | 14-25 ^b | 0,006-0,009 | 3,0-4,0 ^e |
| 6e | NA | 0,130 ^d | 0,33 ^f |
| 6n | NA | NA | 2,9 ^f |

NA = nicht verfügbar.

- Mittlerer Wert von mehreren Experimenten mit demselben Labor-Replikon.
- Stabile chimäre 1b-Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, verwendet.
- Daten von verschiedenen Stämmen der ungekürzten NS5A-Replikons oder chimären NS5A-Replikons, die ungekürzte NS5A-Gene mit L31- oder M31-Polymorphismen tragen.
- Daten von einem chimären NS5A-Replikon, das die NS5A-Aminosäuren 9-184 trägt.
- Stabile Zelllinien, die Renilla-Luciferase-kodierende Replikons exprimieren.
- Daten, die mit transient transfizierten Replikons gewonnen wurden.

Tabelle 5: Aktivität von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir gegen transiente Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A-, NS5B- oder NS3-Protease enthalten

| Replikon Genotyp | Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5B enthalten | | Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A enthalten | | Replikons aus klinischen Isolaten, die die NS3-Protease enthalten | |
|------------------|---|--|---|---|---|--|
| | Anzahl der klinischen Isolate | Mittlerer Sofosbuvir-EC ₅₀ , nM (Bereich) | Anzahl der klinischen Isolate | Mittlerer Velpatasvir-EC ₅₀ , nM (Bereich) | Anzahl der klinischen Isolate | Mittlerer Voxilaprevir-EC ₅₀ , nM (Bereich) |
| 1a | 67 | 62 (29-128) | 23 | 0,019 (0,011-0,078) | 58 | 0,59 (0,14-19,16) |
| 1b | 29 | 102 (45-170) | 34 | 0,012 (0,005-0,500) | 29 | 0,50 (0,19-2,87) |
| 2a | 1 | 28 | 8 | 0,011 (0,006-0,364) | 18 | 2,8 (1,78-6,72) |
| 2b | 14 | 30 (14-81) | 16 | 0,002 (0,0003-0,007) | 43 | 2,1 (0,92-8,3) |
| 3a | 106 | 81 (24-181) | 38 | 0,005 (0,002-1,871) | 32 | 6,3 (1,3-21,48) |
| 4a | NA | NA | 5 | 0,002 (0,001-0,004) | 58 | 0,52 (0,12-1,7) |
| 4d | NA | NA | 10 | 0,007 (0,004-0,011) | 11 | 0,85 (0,41-1,1) |
| 4r | NA | NA | 7 | 0,003 (0,002-0,006) | 1 | 1,15 NA |
| 5a | NA | NA | 42 | 0,005 (0,001-0,019) | 16 | 1,8 (0,87-5,63) |
| 6a | NA | NA | 26 | 0,007 (0,0005-0,113) | 15 | 2,7 (0,23-7,35) |
| 6e | NA | NA | 15 | 0,024 (0,005-0,433) | 12 | 0,2 (0,12-0,43) |

NA = nicht verfügbar

Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Velpatasvir und Voxilaprevir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 13- bzw. 6,8-Fache.

Resistenz

In Zellkultur

Für Sofosbuvir wurde die NS5B-Substitution S282T in Replikons der Genotypen 1-6 selektiert und führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir.

Für Velpatasvir traten in Replikons der Genotypen 1-6 die selektierten Resistenz-assoziierten Substitutionen L31I/V und Y93H bei 2 oder mehr Genotypen auf. Die gezielte Mutagenese zu NS5A-Resistenz assoziierten Varianten (RAVs) zeigte, dass folgende Substitutionen zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit führten: M28G, A92K und Y93H/N/R/W in Genotyp 1a, A92K in Genotyp 1b, C92T und Y93H/N in Genotyp 2b, Y93H in Genotyp 3 sowie L31V und P32A/L/Q/R in Genotyp 6. Keine individuellen, in den Genotypen 2a, 4a oder 5a getesteten RAVs führten zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit.

Für Voxilaprevir traten in Replikons der Genotypen 1-6 die selektierten Resistenz-assoziierten Substitutionen Q41H, A156V/T/L und D168E/H/Y bei 2 oder mehr Genotypen auf. Die gezielte Mutagenese zu bekannten NS3-RAVs zeigte, dass folgende Substitutionen zu einer > 100-fachen Senkung der Voxilaprevir-Empfindlichkeit führten: A156V, A156T oder A156L in Genotyp 1a, 1b, 2a, 3a und 4. Keine individuellen, in den Genotypen 2b, 5a oder 6a getesteten Substitutionen führten zu einer > 100-fachen Senkung der Voxilaprevir-Empfindlichkeit.

Sowohl für Velpatasvir als auch für Voxilaprevir zeigten Kombinationen von RAVs häufig stärkere Reduktion der Empfindlichkeit als einzelne RAVs alleine.

Kreuzresistenz in Zellkultur

Voxilaprevir ist *in vitro* aktiv gegen die meisten NS3-RAVs, die mit einer Resistenz gegen die erste Generation der NS3/4A-Proteasehemmer einhergehen. Des Weiteren ist Velpatasvir *in vitro* aktiv gegen die meisten NS5A-RAVs, die mit einer Resistenz gegen Ledipasvir und Daclatasvir einhergehen. Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere Klassen von DAAs mit unterschiedlichen Wirkmechanismen assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. So war z. B. Voxilaprevir uneingeschränkt aktiv gegen NS5A- und NS5B-NI-RAVs.

In klinischen Studien

Studien mit DAA-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Von den 263 mit einem NS5A-Hemmer vorbehandelten Patienten, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen in der POLARIS-1-Studie erhielten (siehe Tabelle 10), erreichten 7 von 263 (3 %) Patienten (2 mit Genotyp 1, 4 mit Genotyp 3 und 1 mit Genotyp 4) kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12, sustained virologic response) und eigneten sich für eine Resistenzanalyse; bei 6 Patienten kam es zu einem Relaps und bei einem Patienten zu einem virologischen Durchbruch, wobei die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten konsistent waren mit einer Nichtadhärenz. Beim Patienten mit Genotyp 1a und virologischem Durchbruch entwickelte sich ein Virus mit den neu aufgetretenen NS5A-RAVs L31M und Y93H. Bei einem Patienten mit Genotyp 4d und Relaps entwickelte sich ein Virus mit NS5A RAV Y93H. Bei den anderen 5 Patienten mit Relaps wurden keine NS3-, NS5A- oder NS5B-Nukleosidinhibitoren (NI)-RAVs beobachtet.

Von den 182 mit DAA vorbehandelten Patienten, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen in der POLARIS 4-Studie erhielten (siehe Tabelle 11), hatte einer der 182 (1 %) Patienten einen Relaps und eignete sich für eine Resistenzanalyse. Es entwickelten sich keine NS3-, NS5A- oder NS5B-NI-RAVs bei diesem Patienten mit einer Genotyp 1a HCV-Infektion.

Studien mit DAA-naiven erwachsenen Patienten

In der Behandlungsgruppe, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen in der POLARIS-2-Studie erhielt (siehe Tabelle 12), waren insgesamt 21 von 501 (4 %) Patienten (16 mit Genotyp 1, 2 mit Genotyp 2, 2 mit Genotyp 4 und 1 mit Genotyp 5) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Von diesen 21 Patienten hatte ein Patient einen Virus mit neu aufgetretenen NS5A-RAVs Q30R und L31M zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser 21 Patienten entstanden zum Zeitpunkt des Therapieversagens NS3- und NS5B-NI-RAVs. In der Behandlungsgruppe, die Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen erhielt, waren insgesamt 3 von 440 (1 %) Patienten (2 mit Genotyp 1, 1 mit Genotyp 4) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Von diesen 3 Patienten hatte ein (33 %) Patient einen Virus mit neu aufgetretener NS5A-RAV-Y93N zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser 3 Patienten entstanden NS3- und NS5B-NI-RAVs.

In der Behandlungsgruppe, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen in der POLARIS-3-Studie erhielt (siehe Tabelle 14), waren 2 von 110 (2 %) Patienten (mit Genotyp 3) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Bei keinem dieser beiden Patienten entstanden NS3-, NS5A- oder NS5B-NI-RAVs. In der Behandlungsgruppe, die Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen erhielt, waren 2 von 109 (2 %) Patienten aufgrund von virologischem Versagen für eine Resistenzanalyse geeignet. Beide Patienten hatten einen Virus mit neu aufgetretener NS5A-RAV-Y93H zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser beiden Patienten entstanden NS3- oder NS5B-NI-RAVs.

Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Studien mit DAA-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen bereits bei Studienbeginn bestehenden NS3- und NS5A-RAVs und dem Behandlungsergebnis bei Patienten, die mit DAA-Regimen vorbehandelt waren und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen in den POLARIS-1- und POLARIS-4-Studien erhielten, zu untersuchen. Diese sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: SVR12 bei mit DAA-vorbehandelten Patienten mit oder ohne NS3- oder NS5A-RAVs bei Studienbeginn, nach Studie

| | Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen | |
|--|---|---------------------|
| | POLARIS-1 (n = 260) | POLARIS-4 (n = 179) |
| Keine NS3- oder NS5A-RAVs | 98 % (42/43) | 99 % (85/86) |
| Jegliche NS3- oder NS5A-RAV | 97 % (199/205) | 100 % (83/83) |
| Nur NS3 | 100 % (9/9) | 100 % (39/39) |
| Nur NS5A | 97 % (120/124) | 100 % (40/40) |
| NS3 und NS5A | 97 % (70/72) | 100 % (4/4) |
| NS3- und NS5A-RAVs nicht bestimmt ^a | 100 % (12/12) | 100 % (10/10) |

a. Patienten mit fehlgeschlagener NS3- und/oder NS5A-Sequenzierung.

In der POLARIS-1-Studie wurde bei 18 von 19 (95 %) Patienten eine SVR12 erreicht, die zu Studienbeginn NS5B-NI-RAVs aufwiesen, u. a. auch bei 2 Patienten, die bei Studienbeginn NS5B-NI-RAV S282T und zusätzlich NS5A-RAVs aufwiesen. In der POLARIS-4-Studie hatten zu Studienbeginn insgesamt 14 Patienten Viren mit NS5B-NI-RAVs - alle erreichten SVR12.

Studien mit DAA-naiven erwachsenen Patienten

Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen bereits bei Studienbeginn bestehenden NS3- und NS5A-RAVs und dem Behandlungsergebnis bei Patienten zu untersuchen, die nicht mit DAA-Regimen vorbehandelt waren und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen in der POLARIS-2- und POLARIS-3-Studie erhielten. Diese sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: SVR12 bei DAA-naiven Patienten mit oder ohne NS3- bzw. NS5A-RAVs zu Studienbeginn, nach Studie

| | Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen | |
|--|--|--------------------------------|
| | POLARIS-2 (n = 498) | POLARIS-3 (n = 108) |
| Keine NS3- oder NS5A-RAV | 98 % (224/229) | 98 % (80/82) |
| Jegliche NS3- oder NS5A-RAV | 94 % (234/250) | 100 % (23/23) |
| Nur NS3 | 91 % (100/110) | 100 % (2/2) |
| Nur NS5A | 95 % (114/120) | 100 % (20/20) |
| NS3 und NS5A | 100 % (20/20) | 100 % (1/1) |
| NS3- und NS5A-RAVs nicht bestimmt ^a | 100 % (19/19) | 100 % (3/3) |

a. Patienten mit fehlgeschlagener NS3- und/oder NS5A-Sequenzierung.

Die SVR12 wurde in der POLARIS-2-Studie bei allen 39 Patienten erreicht, die zu Studienbeginn NS5B-NI-RAVs aufwiesen, sowie bei 2 von 3 (67 %) Patienten in der POLARIS-3-Studie. Die NS5B-NI-RAV S282T wurde bei keinem der Patienten in den POLARIS-2- und POLARIS-3-Studien festgestellt. Von den Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1a in der POLARIS-2-Studie erreichten 87 % (53/61) der Patienten mit Q80K/L/R-RAVs und 94 % (99/105) der Patienten ohne Q80K/L/R-RAVs eine SVR12.

Studie mit Kindern und Jugendlichen

In einer Phase-2-Studie wurden zu Studienbeginn NS3-, NS5A- und NS5B-Sequenzen von 21 Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren erhalten, die zuvor nicht mit DAA-Regimen behandelt worden waren. Unter den 21 Patienten wurden zu Studienbeginn bei 1, 10 bzw. 3 Patienten NS3-, NS5A- und/oder NS5B-NI-RAVs nachgewiesen. Nach 8-wöchiger Behandlung mit Vosevi wurde die SVR12 bei allen 21 Patienten erreicht, einschließlich aller Patienten, die zu Studienbeginn NS3-, NS5A- und/oder NS5B-NI-RAVs aufwiesen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Vosevi (Sofosbuvir [SOF]/Velpatasvir [VEL]/Voxilaprevir [VOX]) wurde in vier Phase-3-Studien mit Erwachsenen, zwei Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten und zwei Studien mit DAA-naiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose untersucht, wie in Tabelle 8 zusammengefasst. Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn sind für alle Studien in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 8: Mit Vosevi durchgeführte Studien

| Studie | Patientengruppe | Studienarme und -dauer (Anzahl der behandelten Patienten) | Zusätzliche Studiendetails |
|---------------------------------------|---|--|---|
| POLARIS-1 (randomisiert, doppelblind) | Mit NS5A-Inhibitor vorbehandelte Patienten, GT1-6, mit oder ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n = 263) • Placebo 12 Wochen (n = 152) | Placebokontrollierte Studie, in der Patienten mit GT1-Infektion randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX oder Placebo für 12 Wochen zugewiesen wurden. Patienten mit GT2-6-Infektion wurden ausschließlich in die Gruppe mit SOF/VEL/VOX für 12 Wochen aufgenommen. |

| Studie | Patientengruppe | Studienarme und -dauer (Anzahl der behandelten Patienten) | Zusätzliche Studiendetails |
|-------------------|---|--|---|
| POLARIS-4 (offen) | Mit DAA vorbehandelte Patienten (die keinen NS5A-Inhibitor erhalten haben), GT1-6, mit oder ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n = 182) • SOF/VEL 12 Wochen (n = 151) | Patienten mit GT1-3 Infektion wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX oder SOF/VEL für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit GT4-6-Infektion wurden ausschließlich in die Gruppe mit SOF/VEL/VOX für 12 Wochen aufgenommen. |
| POLARIS-2 (offen) | DAA-naive Patienten, GT1, 2, 4, 5 oder 6, mit oder ohne Zirrhose, GT3 ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n = 501) • SOF/VEL 12 Wochen (n = 440) | Patienten mit GT1-4 wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX für 8 Wochen oder SOF/VEL für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit GT5-6-Infektion wurden ausschließlich in die Gruppe mit SOF/VEL/VOX für 8 Wochen aufgenommen. |
| POLARIS-3 (offen) | DAA-naive Patienten mit GT3 und Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n = 110) • SOF/VEL 12 Wochen (n = 109) | Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX für 8 Wochen oder SOF/VEL für 12 Wochen zugewiesen. |

DAA: direkt wirkendes antivirales Mittel; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Tabelle 9: Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn für die in die Studien POLARIS-1, -2, -3 und -4 eingeschlossenen Patienten

| Patientendisposition | Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten | | Studien mit DAA-naiven Patienten | |
|--------------------------------|--|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| | POLARIS-1 (n = 415) | POLARIS-4 (n = 333) | POLARIS-2 (n = 941) | POLARIS-3 (n = 219) |
| Alter (Jahre) Median (Bereich) | 59 (27-84) | 58 (24-85) | 55 (18-82) | 56 (25-75) |
| Männliches Geschlecht | 77 % (321) | 77 % (257) | 52 % (492) | 72 % (157) |
| <i>Ethnische Zugehörigkeit</i> | | | | |
| Schwarz/Afroamerikanisch | 14 % (60) | 9 % (29) | 10 % (95) | < 1 % (1) |
| Weiß | 81 % (335) | 87 % (291) | 80 % (756) | 90 % (197) |
| Hispanisch/Lateinamerikanisch | 6 % (25) | 8 % (27) | 9 % (84) | 8 % (17) |
| <i>Genotyp</i> | | | | |
| Genotyp 1a | 53 % (218) | 29 % (98) | 36 % (341) | 0 |
| Genotyp 1b | 18 % (76) | 14 % (46) | 13 % (122) | 0 |
| Genotyp 2 | 1 % (5) | 19 % (64) | 12 % (116) | 0 |
| Genotyp 3 | 19 % (78) | 32 % (106) | 19 % (181) | 100 % (219) |
| Genotyp 4 | 5 % (22) | 5,7 % (19) | 13 % (120) | 0 |
| Genotyp 5 | < 1 % (1) | 0 | 2 % (18) | 0 |
| Genotyp 6 | 2 % (8) | 0 | 4 % (39) | 0 |
| IL28B CC | 18 % (74) | 19 % (62) | 32 % (302) | 42 % (93) |
| HCV-RNA ≥ 800.000 I.E./ml | 74 % (306) | 75 % (249) | 69 % (648) | 69 % (151) |
| Kompensierte Zirrhose | 41 % (172) | 46 % (153) | 18 % (174) | 100 % (219) |
| <i>Prüfzentren</i> | | | | |
| USA | 57 % (236) | 56 % (188) | 59 % (552) | 44 % (96) |
| Außerhalb der USA | 43 % (179) | 44 % (145) | 41 % (389) | 56 % (123) |

HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 I.E. pro ml gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde, und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.

*Klinische Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten
Mit NS5A-Inhibitor vorbehandelte Erwachsene (POLARIS-1)*

Tabelle 10 stellt die SVR12 für die Studie POLARIS-1 nach HCV-Genotypen dar. Bei Patienten, die in der POLARIS-1-Studie eingeschlossen waren betrug die mediane Zeit zwischen früherem DAA-Versagen und der ersten Dosis Vosevi, 39 Wochen (Bereich: 11 bis 299 Wochen). Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte eine SVR4.

Tabelle 10: SVR12 bei mit NS5A-Inhibitor vorbehandelten Patienten nach HCV-Genotyp in der Studie POLARIS-1*

| | SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n = 263) | | | | | | | | |
|---|--|--------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Gesamt (alle GT) ^a (n = 263) | GT-1 | | | GT-2 (n = 5) | GT-3 (n = 78) | GT-4 (n = 22) | GT-5 (n = 1) | GT-6 (n = 6) |
| | | GT-1a (n = 101) | GT-1b (n = 45) | Gesamt ^b (n = 150) | | | | | |
| SVR12 | 96 % (253/263) | 96 % (97/101) | 100 % (45/45) | 97 % (146/150) | 100 % (5/5) | 95 % (74/78) | 91 % (20/22) | 100 % (1/1) | 100 % (6/6) |
| <i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i> | | | | | | | | | |
| Virologisches Versagen während der Behandlung ^c | < 1 % (1/263) | 1 % (1/101) | 0/45 | 1 % (1/150) | 0/5 | 0/78 | 0/22 | 0/1 | 0/6 |
| Relaps ^d | 2 % (6/261) | 1 % (1/100) | 0/45 | 1 % (1/149) | 0/5 | 5 % (4/78) | 5 % (1/21) | 0/1 | 0/6 |
| Sonstiges ^e | 1 % (3/263) | 2 % (2/101) | 0/45 | 1 % (2/150) | 0/5 | 0/78 | 5 % (1/22) | 0/1 | 0/6 |

GT = Genotyp

* Die häufigsten zuvor angewendeten NS5A-Inhibitoren waren Ledipasvir (LDV) (51 %), Daclatasvir (27 %) und Ombitasvir (11 %).

- Ein Patient mit einem nicht bestimmten Genotyp erreichte SVR12.
- Vier Patienten wiesen andere Genotyp 1-Subtypen als Genotyp 1a oder Genotyp 1b auf; alle 4 Patienten erreichten eine SVR12.
- Die pharmakokinetischen Daten für diesen einen Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung, waren konsistent mit einer Nichtadhärenz.
- Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie.
- „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.

*DAA-vorbehandelte erwachsene Patienten, die zuvor keinen NS5A-Inhibitor erhalten hatten
(POLARIS-4)*

Tabelle 11 stellt das SVR12 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis für die Studie POLARIS-4 dar. Bei Patienten, die in der POLARIS-4-Studie eingeschlossen waren betrug die mediane Zeit zwischen früherem DAA-Versagen und der ersten Dosis Vosevi oder Sofosbuvir/Velpatasvir, 76 Wochen (Bereich: 10 bis 549 Wochen).

Tabelle 11: Die SVR12 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis in der Studie POLARIS-4

| | SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n = 182) | SOF/VEL 12 Wochen (n = 151) |
|--|--|--|
| Gesamt-SVR12 | 98 % (178/182) | 90 % (136/151) |
| Genotyp 1 | 97 % (76/78) | 91 % (60/66) |
| Genotyp 1a | 98 % (53/54) | 89 % (39/44) |
| Genotyp 1b | 96 % (23/24) | 95 % (21/22) |
| Genotyp 2 | 100 % (31/31) | 97 % (32/33) |
| Genotyp 3 | 96 % (52/54) | 85 % (44/52) |
| Genotyp 4 | 100 % (19/19) | 0/0 |
| <i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i> | | |
| Virologisches Versagen während der Behandlung ^a | 0/182 | 1 % (1/151) |
| Relaps ^b | 1 % (1/182) | 9 % (14/150) |
| Sonstiges ^c | 2 % (3/182) | 0/151 |

a. Bei den meisten Patienten (85 %) versagte zuvor ein Sofosbuvir-haltiges Regime.

b. Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei ihrer letzten Untersuchung während der Therapie.

c. „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.

Klinische Studien mit DAA-naiven Patienten

DAA-naive Erwachsene mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 (POLARIS-2)

Tabelle 12 stellt die SVR12 für die Studie POLARIS-2 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis dar.

Tabelle 12: SVR12 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis in der Studie POLARIS-2*

| | SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n = 501) | SOF/VEL 12 Wochen (n = 440) |
|---|---|--|
| Gesamt-SVR12^a | 95 % (477/501) | 98 % (432/440) |
| Genotyp 1 ^b | 93 % (217/233) | 98 % (228/232) |
| Genotyp 1a | 92 % (155/169) | 99 % (170/172) |
| Genotyp 1b | 97 % (61/63) | 97 % (57/59) |
| Genotyp 2 | 97 % (61/63) | 100 % (53/53) |
| Genotyp 3 | 99 % (91/92) | 97 % (86/89) |
| Genotyp 4 | 94 % (59/63) | 98 % (56/57) |
| Genotyp 5 | 94 % (17/18) | 0/0 |
| Genotyp 6 | 100 % (30/30) | 100 % (9/9) |
| <i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i> | | |
| Virologisches Versagen während der Behandlung | 0/501 | 0/440 |
| Relaps ^c | 4 % (21/498) | 1 % (3/439) |
| Sonstiges ^d | 1 % (3/501) | 1 % (5/440) |

* 23 % der in die Studie POLARIS- 2 eingeschlossenen Patienten hatten zuvor ein Interferon-basiertes Therapieregime erhalten.

a. Zwei Patienten mit nicht bestimmtem Genotyp in der SOF/VEL/VOX-Gruppe erreichten eine SVR12.

b. Zwei Patienten wiesen andere Genotyp 1-Subtypen als Genotyp 1a oder Genotyp 1b auf; beide Patienten erreichten eine SVR12.

c. Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei ihrer letzten Untersuchung während der Therapie.

d. „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.

Bei der Behandlung mit Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 konnte keine Nichtunterlegenheit gegenüber der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen nachgewiesen werden, wobei die vorgegebene Grenze bei -5 % lag. Der Unterschied bei den SVR12-Raten ist durch eine geringere Ansprechrates bei Patienten mit Genotyp 1a-Infektion und/oder Zirrhose bedingt. Bei Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose, die 8 Wochen lang mit Vosevi behandelt wurden, war das Ergebnis durch folgende Faktoren bei Studienbeginn beeinflusst: BMI \geq 30 kg/m²,

Q80K/L/R RAVs, IL28B non-CC, HCV RNA \geq 800.000 I.E./ml. Die SVR12 betrug 98 % bei Patienten mit zwei oder weniger Faktoren und 81 % bei Patienten mit drei oder vier Faktoren. Tabelle 13 stellt die SVR12 nach HCV-Genotyp und Zirrhose-Status für die Studie POLARIS-2 dar.

Tabelle 13: Die SVR12 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis bei Patienten ohne und mit Zirrhose, die Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 erhielten

| | SOF/VEL/VOX 8 Wochen | |
|---|-----------------------------|--------------------------|
| | Ohne Zirrhose (411/501) | Mit Zirrhose (90/501) |
| Gesamt-SVR12^a | 96 % (395/411) | 91 % (82/90) |
| Genotyp 1 ^b | 94 % (162/172) | 90 % (55/61) |
| Genotyp 1a | 92 % (109/118) ^c | 90 % (46/51) |
| Genotyp 1b | 98 % (52/53) | 90 % (9/10) |
| Genotyp 2 | 96 % (47/49) | 100 % (14/14) |
| Genotyp 3 | 99 % (90/91) | 100 % (1/1) |
| Genotyp 4 | 96 % (51/53) | 80 % (8/10) |
| Genotyp 5 | 94 % (16/17) | 100 % (1/1) |
| Genotyp 6 | 100 % (27/27) | 100 % (3/3) |
| <i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i> | | |
| Virologisches Versagen während der Behandlung | 0/411 | 0/90 |
| Relaps ^d | 3 % (14/409) | 8 % (7/89) |
| Sonstiges ^e | < 1 % (2/411) | 1 % (1/90) |

- a. Zwei Patienten ohne Zirrhose und nicht bestimmtem Genotyp in der SOF/VEL/VOX-Gruppe erreichten eine SVR12.
b. Ein Patient ohne Zirrhose wies einen anderen Genotyp 1-Subtyp als Genotyp 1a oder Genotyp 1b auf; der Patient erreichte eine SVR12.
c. Eine SVR12 wurde bei 89 % der Genotyp 1a-Patienten, die in Prüfcentren in den USA eingeschlossen wurden, und bei 97 % der Genotyp 1a-Patienten, die in Prüfcentren außerhalb der USA eingeschlossen wurden, erreicht.
d. Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie.
e. „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.

DAA-naive Erwachsene mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose (POLARIS-3)
Tabelle 14 stellt die SVR12 und das virologische Ergebnis für die Studie POLARIS-3 dar.

Tabelle 14: SVR12 und virologisches Ergebnis in der Studie POLARIS-3 (HCV-Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose)*

| | SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n = 110) | SOF/VEL 12 Wochen (n = 109) |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Gesamt-SVR12 | 96 % (106/110) | 96 % (105/109) |
| <i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i> | | |
| Virologisches Versagen während der Behandlung | 0/110 | 1 % (1/109) |
| Relaps ^a | 2 % (2/108) | 1 % (1/107) |
| Sonstiges ^b | 2 % (2/110) | 2 % (2/109) |

* 29 % der in die Studie POLARIS-3 eingeschlossenen Patienten hatten vor der Behandlung ein Interferon-basiertes Therapieregime erhalten.

- a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie.
b. „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.

Erwachsene, die zuvor mit Sofosbuvir/Velpatasvir-haltigen Regimen behandelt worden waren
Die Behandlung mit Vosevi über einen Zeitraum von 12 Wochen wurde bei Patienten untersucht, die zuvor mit einer Sofosbuvir/Velpatasvir-haltigen Therapie behandelt worden waren. Die mediane Zeit bis zur erneuten Behandlung betrug 414 Tage (Bereich 198 Tage bis 1271 Tage). Von den 31 eingeschlossenen Patienten waren 74 % (23/31) männlich, 81 % (25/31) weiß, 71 % (22/31) hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von < 30 kg/m², 48 % (15/31) hatten eine kompensierte Zirrhose, 58 % (18/31) hatten zuvor Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir erhalten und 42 % (13/31) hatten zuvor Sofosbuvir und Velpatasvir erhalten. Die meisten Patienten hatten eine

HCV-Infektion vom Genotyp 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) oder Genotyp 3 (26 % (8/31)). Die SVR12-Gesamtrate betrug 100 % (31/31).

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Vosevi umfassten 189 Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (17 % der Gesamtzahl der Patienten in den klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien). Die Ansprechrate bei Patienten, die ≥ 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den Patienten, die < 65 Jahre waren.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit einer 8-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren wurde in einer offenen klinischen Phase-2-Studie (Studie 1175) bei 21 DAA-naiven Patienten untersucht.

Das mediane Alter der 21 behandelten Patienten betrug 14 Jahre (Bereich: 12-16); 62 % der Patienten waren weiblich; 76 % waren Weiße, 5 % waren Farbige und 10 % waren Asiaten; 10 % waren Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner. Das mittlere Gewicht betrug 54 kg (Bereich: 38-86 kg); der mittlere Body-Mass-Index betrug 20,5 kg/m² (Bereich: 17-32 kg/m²); und 52 % hatten HCV-RNA-Ausgangskonzentrationen von ≥ 800.000 I.E./ml. Die Anteile der Patienten mit HCV vom Genotyp 1, 2, 3 und 4 betrugen 29 %, 19 %, 43 % bzw. 10 %; und bei keinen Patienten lag eine bekannte Zirrhose vor. Die Mehrzahl der Patienten (76 %) war durch vertikale Übertragung infiziert worden. Die SVR12-Rate betrug insgesamt 100 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sofosbuvir, GS-331007, Velpatasvir und Voxilaprevir wurden bei gesunden erwachsenen Patienten sowie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht.

Sofosbuvir

Sofosbuvir wurde nach Einnahme von Vosevi rasch resorbiert und die Spitzen-Plasmakonzentrationen wurden 2 Stunden nach der Gabe der Dosis beobachtet. Die mediane Spitzen-Plasmakonzentration von GS-331007 wurde 4 Stunden nach der Anwendung erreicht. Gemäß der populations-pharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion betrugen die Mittelwerte der AUC_{0-24} und C_{max} im Steady-State von Sofosbuvir ($n = 1.038$) 1.665 ng•h/ml bzw. 678 ng/ml; die Mittelwerte der AUC_{0-24} und C_{max} im Steady-State von GS-331007 ($n = 1.593$) betrugen 12.834 ng•h/ml bzw. 744 ng/ml. Die AUC_{0-24} und C_{max} von Sofosbuvir und GS-331007 waren bei gesunden erwachsenen Patienten und Patienten mit HCV-Infektion vergleichbar.

Velpatasvir

Die medianen Spitzen-Plasmakonzentrationen von Velpatasvir wurden 4 Stunden nach der Anwendung erreicht. Gemäß der populations-pharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion betrugen die Mittelwerte der AUC_{0-24} und C_{max} im Steady-State von Velpatasvir ($n = 1.595$) 4.041 ng•h/ml bzw. 311 ng/ml. Im Vergleich mit gesunden Probanden ($n = 137$) lagen die AUC_{0-24} und C_{max} von Velpatasvir bei Patienten mit HCV-Infektion um 41 % bzw. 39 % niedriger.

Voxilaprevir

Die medianen Spitzen-Plasmakonzentrationen von Voxilaprevir wurden 4 Stunden nach der Anwendung erreicht. Gemäß der populations-pharmakokinetischen Analyse von Patienten mit HCV-Infektion betrugen die Mittelwerte der AUC_{0-24} und C_{max} im Steady-State von Voxilaprevir ($n = 1.591$) 2.577 ng•h/ml bzw. 192 ng/ml. Im Vergleich mit gesunden Probanden ($n = 63$) lagen die AUC_{0-24} und C_{max} von Voxilaprevir bei Patienten mit HCV-Infektion jeweils um 260 % höher.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Wenn Vosevi oder alle Einzelwirkstoffe zusammen mit Nahrungsmitteln angewendet wurden, lagen die AUC_{0-inf} und C_{max} von Sofosbuvir um 64 % bis 144 % bzw. 9 % bis 76 % höher; die AUC_{0-inf} und C_{max} von Velpatasvir lagen um 40 % bis 166 % bzw. 37 % bis 187 % höher und die AUC_{0-inf} und C_{max} von Voxilaprevir lagen um 112 % bis 435 % bzw. 147 % bis 680 % höher. Die AUC_{0-inf} von GS-331007 veränderte sich nicht und die C_{max} lag um 19 % bis 35 % niedriger, wenn Vosevi oder alle Einzelwirkstoffe zusammen mit Nahrungsmitteln angewendet wurden.

Verteilung

Sofosbuvir ist im humanen Plasma zu ungefähr 61-65 % an Proteine gebunden. Die Bindung ist im Bereich zwischen 1 µg/ml und 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration des Wirkstoffs. Die Proteinbindung von GS-331007 im humanen Plasma war minimal. Nach der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir an gesunden Probanden betrug das Blut-Plasma-Verhältnis der [^{14}C]-Radioaktivität ungefähr 0,7.

Velpatasvir ist im humanen Plasma zu mehr als 99 % an Proteine gebunden. Die Bindung ist im Bereich zwischen 0,09 µg/ml und 1,8 µg/ml unabhängig von der Konzentration des Wirkstoffs. Nach Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-Velpatasvir lag bei gesunden Probanden das Blut-Plasma-Verhältnis der [^{14}C]-Radioaktivität im Bereich von 0,5 bis 0,7.

Voxilaprevir ist im humanen Plasma zu ca. > 99 % an Proteine gebunden. Nach Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-Voxilaprevir lag bei gesunden Probanden das Blut-Plasma-Verhältnis der [^{14}C]-Radioaktivität im Bereich von 0,5 bis 0,8.

Biotransformation

Sofosbuvir wird in der Leber umfassend in das pharmakologisch wirksame Nucleosid-Analogon-Triphosphat GS-461203 umgewandelt. Der metabolische Aktivierungsweg umfasst die sequenzielle Hydrolyse der Carboxylestergruppe, katalysiert durch das humane Cathepsin A (CatA) oder die Carboxylesterase 1 (CES1), sowie die Abspaltung von Phosphoramidat durch das Histidin-Triade-Nucleotid-bindende Protein 1 (HINT1), gefolgt von der Phosphorylierung über den Pyrimidinnucleotid-Biosyntheseweg. Die Dephosphorylierung führt zur Bildung des Nucleosid-Metaboliten GS-331007, der nicht effizient rephosphoryliert werden kann und *in vitro* keine Aktivität gegen HCV zeigt. Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir machte GS-331007 ungefähr > 90 % der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition aus.

Velpatasvir ist hauptsächlich ein Substrat von CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 mit langsamem Umsatz. Nach einer Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-Velpatasvir war der größte Teil (> 98 %) der Radioaktivität im Plasma die Muttersubstanz. Monohydroxyliertes und demethyliertes Velpatasvir waren die im humanen Plasma identifizierten Metaboliten. Im Stuhl wird hauptsächlich unverändertes Velpatasvir wiedergefunden.

Voxilaprevir ist hauptsächlich ein Substrat von CYP3A4 mit langsamem Umsatz. Nach einer Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-Voxilaprevir war der größte Teil (ca. 91 %) der Radioaktivität im Plasma die Muttersubstanz. Hydrolysiertes und dehydriertes Voxilaprevir waren die im humanen Plasma identifizierten Hauptmetaboliten. Im Stuhl wird hauptsächlich unverändertes Voxilaprevir wiedergefunden.

Elimination

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Sofosbuvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 92 % der [^{14}C]-Radioaktivität wiedergefunden, wobei ungefähr 80 % im Urin, 14 % im Stuhl und 2,5 % in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden wurden. Der Großteil der im Urin wiedergefundenen Sofosbuvir-Dosis bestand aus GS-331007 (78 %), während 3,5 % als Sofosbuvir wiedergefunden wurden. Diese Daten weisen darauf hin, dass die renale Clearance den Haupteliminationsweg für GS-331007

darstellt. Nach Anwendung von Vosevi betrug die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir 0,5 Stunden, während dieser Wert für GS-331007 29 Stunden betrug.

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-Velpatasvir wurden im Mittel insgesamt 95 % der [¹⁴C]-Radioaktivität wiedergefunden, wobei ungefähr 94 % im Stuhl und 0,4 % im Urin wiedergefunden wurden. Im Stuhl wurde hauptsächlich unverändertes Velpatasvir wiedergefunden, im Mittel 77 % der angewendeten Dosis, gefolgt von monohydroxyliertem Velpatasvir (5,9 %) und demethyliertem Velpatasvir (3,0 %). Diese Daten deuten auf die biliäre Ausscheidung der Muttersubstanz als einen Haupteliminationsweg für Velpatasvir hin. Die mediane terminale Halbwertszeit von Velpatasvir nach Anwendung von Vosevi betrug etwa 17 Stunden.

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-Voxilaprevir wurden im Mittel insgesamt 94 % der [¹⁴C]-Radioaktivität wiedergefunden, wobei die gesamte Radioaktivität im Stuhl und keinerlei Radioaktivität im Urin wiedergefunden wurde. Im Stuhl wurde hauptsächlich unverändertes Voxilaprevir wiedergefunden, im Mittel 40 % der angewendeten Dosis. Zu den ebenfalls im Stuhl nachgewiesenen Metaboliten von Voxilaprevir gehörten u. a. Des-[methylcyclopropylsulfonamid]-Voxilaprevir (22,1 %), das im Darm gebildet wird, Dehydro-Voxilaprevir (7,5 %) sowie zwei Des-[methylcyclopropylsulfonamid]-oxy-Voxilaprevir-Metaboliten (5,4 % und 3,9 %). Die biliäre Ausscheidung der Muttersubstanz war der Haupteliminationsweg für Voxilaprevir. Die mediane terminale Halbwertszeit von Voxilaprevir nach Anwendung von Vosevi betrug 33 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUCs von Sofosbuvir und GS-331007 verhalten sich im Dosisbereich von 200 mg bis 1200 mg annähernd proportional zur Dosis. Die AUC von Velpatasvir nimmt im Dosisbereich von 5 bis 50 mg überproportional und im Dosisbereich von 50 mg bis 450 mg unterproportional zu, was darauf hindeutet, dass die Velpatasvir-Resorption durch die Löslichkeit limitiert ist. Die AUC von Voxilaprevir (im nicht nüchternen Zustand untersucht) nimmt im Dosisbereich von 100 bis 900 mg überproportional zur Dosis zu.

Potentielle Auswirkungen von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir auf andere Arzneimittel *in vitro*

Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP, während dies bei GS-331007 nicht der Fall ist. Voxilaprevir und in geringerem Maße Velpatasvir sind ebenfalls Substrate von OATP1B1 und OATP1B3. *In vitro* wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir, vorwiegend durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4, und von Voxilaprevir, vorwiegend durch CYP3A4, beobachtet.

Sofosbuvir und GS-331007 sind keine Inhibitoren der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, Multidrug-Resistance-Protein 2 (MRP2), Gallensalz-Exportpumpe (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 und des organischen Kationentransporters (OCT) 1. GS-331007 ist kein Inhibitor des OAT1, OAT3, OCT2 und des Multidrug-and-Toxic-Compound-Extrusion-(MATE)-1-Proteins. Sofosbuvir und GS-331007 sind weder Inhibitoren noch Induktoren von Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-1A1-Enzymen.

Velpatasvir ist ein Inhibitor der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und OATP2B1, und seine Beteiligung an Arzneimittel-Wechselwirkungen mit diesen Transportern ist in erster Linie auf den Prozess der Absorption beschränkt. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Velpatasvir kein Inhibitor der Gallensalz-Exportpumpe BSEP, des Natrium-Taurocholat-Kotransporter-Proteins (NTCP), des OATP1A2 oder OCT1, der renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 oder MATE1, oder der CYP- oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-1A1-Enzyme.

Voxilaprevir ist ein Inhibitor der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3, und seine Beteiligung an Arzneimittel-Wechselwirkungen mit diesen Transportern ist in erster Linie auf den Prozess der Absorption beschränkt. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Voxilaprevir kein

Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT1, der renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3 oder MATE1, oder der CYP- oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-1A1-Enzyme.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

Für Sofosbuvir, GS-331007, Velpatasvir oder Voxilaprevir wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechtes festgestellt.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von HCV-infizierten Patienten zeigte, dass das Alter im untersuchten Altersbereich (18 bis 85 Jahre) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Sofosbuvir, GS-331007, Velpatasvir oder Voxilaprevir hatte. Bei den 13 Patienten im Alter zwischen 75 und 84 Jahren mit verfügbaren pharmakokinetischen Daten war die mittlere Exposition gegenüber Voxilaprevir 93 % höher als die mittlere Exposition bei Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren.

Nierenfunktionsstörung

Eine Zusammenfassung der Auswirkung verschiedener Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung (*Renal Impairment*, RI) auf die Exposition gegenüber den Komponenten von Vosevi im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion, wie im Text unten beschrieben, ist in Tabelle 15 angegeben.

Tabelle 15: Auswirkung verschiedener Schweregrade einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition (AUC) gegenüber SOF, GS-331007, Velpatasvir und Voxilaprevir im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion

| | HCV-negative Patienten | | | | HCV-infizierte Patienten | | |
|--------------|--|---|---|------------------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------------|
| | Leichte RI (eGFR ≥ 50 und < 80 ml/ min/ 1,73 m ²) | Mittelgradige RI (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/ 1,73 m ²) | Schwere RI (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²) | Dialysepflichtige ESRD | | Schwere RI (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²) | Dialyse- pflichtige ESRD |
| | | | | Dosisgabe 1 Std. vor Dialyse | Dosisgabe 1 Std. nach Dialyse | | |
| Sofosbuvir | 1,6-fach↑ | 2,1-fach↑ | 2,7-fach↑ | 1,3-fach↑ | 1,6-fach↑ | ~2-fach↑ | 1,8-fach↑ |
| GS-331007 | 1,6-fach↑ | 1,9-fach↑ | 5,5-fach↑ | ≥ 10-fach↑ | ≥ 20-fach↑ | ~7-fach↑ | 18-fach↑ |
| Velpatasvir | - | - | 1,5-fach↑ | - | - | - | 1,4-fach↑ |
| Voxilaprevir | - | - | 1,7-fach↑ | - | - | - | - |

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen erwachsenen Patienten mit leichter (eGFR ≥ 50 und < 80 ml/min/1,73 m²), mittelgradiger (eGFR ≥ 30 und < 50 ml/min/1,73 m²) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD nach einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) untersucht. GS-331007 wird durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 53 % wirksam entfernt. Nach der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir führte eine 4-stündige Hämodialyse zur Entfernung von 18 % der angewendeten Sofosbuvir-Dosis.

Bei HCV-infizierten erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die für 24 Wochen mit Sofosbuvir 200 mg in Kombination mit Ribavirin (n = 10) oder mit Sofosbuvir 400 mg in Kombination mit Ribavirin (n = 10) oder für 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) behandelt wurden, war die Pharmakokinetik von Sofosbuvir und GS-331007 vergleichbar mit der von HCV-negativen erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Die Pharmakokinetik von Velpatasvir wurde bei HCV-negativen erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min nach Cockcroft-Gault) nach einer Einzeldosis von 100 mg Velpatasvir untersucht. Voxilaprevir wird nicht renal eliminiert.

Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Voxilaprevir bei HCV-negativen erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min nach Cockcroft-Gault) nach einer Einzeldosis von 100 mg Voxilaprevir untersucht. Die Pharmakokinetik von Voxilaprevir wurde nicht bei dialysepflichtigen Patienten mit ESRD untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir, GS-331007 und Velpatasvir wurde in den Phase-2/3-Studien zu Sofosbuvir/Velpatasvir bei dialysepflichtigen HCV-infizierten Patienten mit ESRD untersucht, die für 12 Wochen einmal täglich mit Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg behandelt wurden, und mit Patienten ohne Nierenfunktionsstörung verglichen.

Obwohl die Expositionen gegenüber der Fixdosiskombination aus Sofosbuvir, GS-331007, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht direkt bei dialysepflichtigen HCV-infizierten erwachsenen Patienten mit ESRD nach der Anwendung von Vosevi untersucht wurden, wird davon ausgegangen, dass die Expositionen gegenüber Sofosbuvir, GS-331007 und Velpatasvir ähnlich jenen sind, die nach der Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg bei dialysepflichtigen HCV-infizierten Patienten mit ESRD beobachtet wurden.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir bei HCV-infizierten erwachsenen Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B und C) wurde nach einer 7-tägigen Anwendung von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion war die AUC₀₋₂₄ von Sofosbuvir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 126 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung um 143 % höher, während die AUC₀₋₂₄ von GS-331007 um 18 % bzw. 9 % höher ausfiel. Eine populations-pharmakokinetische Analyse HCV-infizierter erwachsener Patienten deutete darauf hin, dass Zirrhose (CPT-Klasse A) die Exposition gegenüber Sofosbuvir und GS-331007 klinisch nicht nennenswert beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Velpatasvir wurde bei HCV-negativen erwachsenen Patienten mit mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B und C) nach einer Einzeldosis von 100 mg Velpatasvir untersucht. Die gesamte Plasmaexposition gegenüber Velpatasvir (AUC_{inf}) war bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Eine populations-pharmakokinetische Analyse HCV-infizierter erwachsener Patienten deutete darauf hin, dass Zirrhose (CPT-Klasse A) die Exposition gegenüber Velpatasvir klinisch nicht nennenswert beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Voxilaprevir wurde bei HCV-negativen erwachsenen Patienten mit mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B und C) nach einer Einzeldosis von 100 mg Voxilaprevir untersucht. Die AUC_{inf} von Voxilaprevir war bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion um 299 % bzw. 500 % erhöht. Die ungebundene Fraktion von Voxilaprevir war bei einer schweren Leberfunktionsstörung gegenüber einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung oder einer normalen Leberfunktion etwa um das 2-Fache höher. Eine populations-pharmakokinetische Analyse von HCV-infizierten erwachsenen Patienten zeigte, dass die Voxilaprevir-Exposition bei Patienten mit Zirrhose (CPT-Klasse A) um 73 % höher war als bei Patienten ohne Zirrhose (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht

Laut einer populations-pharmakokinetischen Analyse hatte das Körpergewicht bei Erwachsenen keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Sofosbuvir-, Velpatasvir- oder Voxilaprevir-Exposition.

Kinder und Jugendliche

Die Expositionen gegenüber Sofosbuvir, GS-331007, Velpatasvir und Voxilaprevir bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die einmal täglich eine Dosis Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg einnahmen, waren mit denen von Erwachsenen vergleichbar.

Die Pharmakokinetik von Vosevi wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sofosbuvir

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Maus-Mikronukleus-Tests zeigte Sofosbuvir keine Genotoxizität. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Sofosbuvir an Ratten und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Sofosbuvir hatte in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung von jungen Ratten.

Sofosbuvir war in den 2-jährigen Studien zur Kanzerogenität bei Mäusen und Ratten bei GS-331007-Exposition, die um das bis zu 17- bzw. 10-Fache über der Exposition des Menschen lagen, nicht kanzerogen.

Velpatasvir

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Tests zeigte Velpatasvir keine Genotoxizität.

Velpatasvir war in einer 26-wöchigen Studie an transgenen Mäusen und in den 2-jährigen Studien zur Kanzerogenität bei Ratten bei Expositionen, die um das bis zu 67-Fache bzw. 5-Fache über der Exposition des Menschen lagen, nicht kanzerogen.

Velpatasvir hatte keine schädlichen Wirkungen auf Paarung und Fertilität. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Velpatasvir an Mäusen und Ratten wurden bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 23- bzw. 4-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Jedoch zeigte sich bei Kaninchen ein Hinweis auf eine mögliche teratogene Wirkung, wobei eine Zunahme der viszeralen Missbildungen bei exponierten Tieren beobachtet wurde, deren AUC-Exposition bis zum 0,5-Fachen der Humanexposition der empfohlenen klinischen Dosis entsprach. Es ist nicht bekannt, ob dieses Ergebnis für Menschen relevant ist. Velpatasvir hatte in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 3-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine unerwünschten Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung der jungen Ratten.

Voxilaprevir

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Tests zeigte Voxilaprevir keine Genotoxizität.

Studien zur Kanzerogenität mit Voxilaprevir wurden bisher nicht durchgeführt.

Voxilaprevir hatte keine schädlichen Wirkungen auf Paarung und Fertilität. In Studien zur Entwicklungstoxizität von Voxilaprevir an Ratten und Kaninchen wurden bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 141- bzw. 4-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine teratogenen Wirkungen festgestellt. In einer Prä- und Postnatalstudie an Ratten hatte Voxilaprevir bei Expositionen nach der AUC, die etwa dem 238-Fachen der Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosis entsprachen, keine schädlichen Wirkungen auf Verhalten, Reproduktion oder Entwicklung von jungen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Copovidon
Croscarmellose-Natrium (E468)
Lactose (als Monohydrat)
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose (E460)

Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Macrogol (E1521)
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit 28 Filmtabletten mit Polyester-Füllmaterial und Silicagel-Trockenmittel.

Packungsgrößen: Umkarton mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1223/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Tabletten [Nur Umkarton]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Sofosbuvir, 50 mg Velpatasvir und 50 mg Voxilaprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1223/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Tabletten [Nur Umkarton]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vosevi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vosevi beachten?
3. Wie ist Vosevi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vosevi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Wenn Vosevi Ihrem Kind verschrieben wurde, beachten Sie bitte, dass alle Informationen in dieser Packungsbeilage für Ihr Kind gelten (interpretieren Sie den Text in diesem Fall bitte als „Ihr Kind“ anstatt „Sie“).

1. Was ist Vosevi und wofür wird es angewendet?

Bei Vosevi handelt es sich um ein Arzneimittel, das die Wirkstoffe Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir in einer einzigen Tablette enthält. Es wird zur Behandlung einer chronischen (langfristigen) viralen Infektion der Leber, die als Hepatitis C bezeichnet wird, bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Die in diesem Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe wirken zusammen, indem sie drei verschiedene Eiweiße (Proteine) blockieren, die das Hepatitis-C-Virus für sein Wachstum und für seine Vermehrung braucht, was eine Eliminierung der Infektion aus dem Körper bewirkt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vosevi beachten?

Vosevi darf nicht eingenommen werden,

- **Wenn Sie allergisch** gegen Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir oder einen der in Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ Wenn dies auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Vosevi nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

- **Wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**
 - **Rifampicin und Rifabutin** (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose);
 - **Johanniskraut** (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen);
 - **Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
 - **Rosuvastatin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutcholesterin und zur Senkung des Risikos bestimmter kardiovaskulärer Ereignisse);
 - **Dabigatran** (ein Arzneimittel, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert);
 - **Ethinylestradiol-haltige** Arzneimittel, einschließlich vieler Verhütungsmittel.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

- **weitere Leberprobleme** außer der Hepatitis C haben, z. B.
 - **wenn Sie eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus** haben oder (früher) hatten, da Ihr Arzt Sie in diesem Fall vielleicht genauer überwachen möchte;
 - **wenn Sie eine Lebertransplantation erhalten haben.**
- **Arzneimittel gegen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) einnehmen**, da Ihr Arzt Sie dann möglicherweise genauer überwachen möchte.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vosevi einnehmen, wenn:

- Sie das Arzneimittel Amiodaron derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder in den letzten Monaten eingenommen haben, da dies eine lebensbedrohliche Verlangsamung Ihres Herzschlags bewirken kann. Wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben, wird Ihr Arzt möglicherweise alternative Behandlungen in Erwägung ziehen. Sollte eine Behandlung mit Vosevi notwendig sein, ist möglicherweise eine zusätzliche Überwachung Ihres Herzens notwendig.
- Sie Diabetiker(in) sind. Möglicherweise muss nach Beginn der Behandlung mit Vosevi Ihr Blutzuckerspiegel häufiger kontrolliert und/oder Ihre Diabetes-Medikation angepasst werden. Bei manchen Patienten mit Diabetes kommt es nach Beginn einer Behandlung mit Arzneimitteln wie Vosevi zu niedrigen Blutzuckerwerten (Hypoglykämie).

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie derzeit Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen oder in den letzten Monaten eingenommen haben und Sie während der Behandlung folgende Symptome bei sich bemerken:

- Langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag oder Herzrhythmusstörungen;
- Kurzatmigkeit oder Verschlechterung einer bestehenden Kurzatmigkeit;
- Schmerzen im Brustkorb;
- Schwindel;
- Herzklopfen;
- Beinahe bewusstlos oder bewusstlos werden.

Blutuntersuchungen

Ihr Arzt wird vor, während und nach der Behandlung mit Vosevi Blutuntersuchungen durchführen. Dies erfolgt, damit:

- Ihr Arzt entscheiden kann, ob Sie Vosevi einnehmen sollten und für wie lange;
- Ihr Arzt bestätigen kann, dass Ihre Behandlung erfolgreich war und kein Hepatitis-C-Virus mehr in Ihrem Körper vorhanden ist.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg. Die Anwendung von Vosevi bei diesen Patienten wurde bisher noch nicht untersucht.

Einnahme von Vosevi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Einige Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit Vosevi eingenommen werden. Die Einnahme von Vosevi zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel kann dazu führen, dass Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken oder es zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen kommt.

- **Rifampicin** und **Rifabutin** (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose);
- **Johanniskraut** (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen);
- **Carbamazepin, Phenobarbital** und **Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
- **Rosuvastatin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutcholesterin und zur Senkung des Risikos bestimmter kardiovaskulärer Ereignisse);
- **Dabigatran** (ein Arzneimittel, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert);
- **Ethinylestradiol-haltige** Arzneimittel, einschließlich vieler Verhütungsmittel.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Amiodaron**, welches zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet wird;
- **Rifapentin** (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen einschließlich Tuberkulose);
- **Oxcarbazepin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
- **Tenofoviridisoproxilfumarat** oder andere Arzneimittel, die Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten, zur Behandlung einer HIV-Infektion;
- **Atazanavir, Efavirenz** oder **Lopinavir** zur Behandlung einer HIV-Infektion;
- **Digoxin** zur Behandlung von Herzerkrankungen;
- **Modafinil** zur Behandlung von Schlafstörungen;
- **Atorvastatin, Pravastatin** oder **andere Statine** zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten;
- **Ciclosporin** zur Unterdrückung des Immunsystems.

Die Einnahme von Vosevi zusammen mit einem dieser Arzneimittel kann dazu führen, dass diese möglicherweise nicht mehr richtig wirken oder es zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen kommt. Es kann nötig sein, dass Ihr Arzt Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt oder die Dosis der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel anpasst.

- **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von **Magengeschwüren, Sodbrennen oder der Refluxkrankheit** einnehmen, da sie eine Verminderung der Menge von Velpatasvir in Ihrem Blut bewirken können. Zu diesen Arzneimitteln gehören:
 - Antazida (z. B. Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat). Diese sollten mindestens 4 Stunden vor oder 4 Stunden nach Vosevi eingenommen werden;
 - Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol). Falls Sie hohe Dosen dieser Arzneimittel benötigen, kann Ihr Arzt Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreiben oder Ihre Arzneimitteldosis entsprechend verändern.
 - H₂-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Famotidin, Cimetidin, Nizatidin oder Ranitidin). Falls Sie hohe Dosen dieser Arzneimittel benötigen, kann Ihr Arzt Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreiben oder Ihre Arzneimitteldosis entsprechend verändern.

Diese Arzneimittel können eine Verminderung der Menge von Vosevi in Ihrem Blut bewirken. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen entweder ein anderes Arzneimittel zur

Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder der Refluxkrankheit verschreiben oder Ihnen Empfehlungen zur Art und zum Zeitpunkt der Einnahme solcher Arzneimittel geben.

- **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie **Warfarin oder andere ähnliche Arzneimittel** einnehmen, die als Vitamin-K-Antagonisten bezeichnet und zur Blutverdünnung angewendet werden. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Häufigkeit Ihrer Bluttests erhöhen, um zu überprüfen, wie gut Ihr Blut gerinnt.
- Ihre Leberfunktion kann sich durch die Behandlung der Hepatitis C verändern und kann daher andere Arzneimittel beeinflussen (z. B. Arzneimittel zur Unterdrückung Ihres Immunsystems usw.). Möglicherweise muss Ihr Arzt die anderen von Ihnen eingenommenen Arzneimittel engmaschig überwachen und nach Beginn der Behandlung mit Vosevi Anpassungen vornehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft wird Vosevi nicht empfohlen. Die Wirkungen von Vosevi während einer Schwangerschaft sind unbekannt.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Vosevi dürfen Sie nicht stillen. Die Wirkstoffe in Vosevi können teilweise in die Muttermilch übertreten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vosevi sollte Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen.

Vosevi enthält Lactose

- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie lactoseintolerant sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber anderen Zuckerarten haben.** Vosevi enthält Lactose (als Monohydrat). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Vosevi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis von Vosevi ist **die Einnahme von einer 400 mg/100 mg/100 mg Tablette oder von zwei 200 mg/50 mg/50 mg Tabletten einmal täglich für 8 oder 12 Wochen.**

Nehmen Sie Vosevi nach Anweisung Ihres Arztes ein.

Schlucken Sie die Tablette(n) im Ganzen mit Essen. Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden, da sie einen sehr bitteren Geschmack hat.

Nierenprobleme

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Nierenprobleme haben** oder **dialysepflichtig** sind, da Vosevi bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenproblemen nicht vollständig untersucht wurde.

Leberprobleme

Vosevi soll nicht eingenommen werden, wenn Sie mittelgradige bis schwerwiegende Leberprobleme haben.

Wenn Sie ein Antazidum einnehmen, nehmen Sie dieses mindestens 4 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Vosevi ein.

Wenn Sie sich nach der Einnahme von Vosevi übergeben, kann das die Wirkstoffmenge von Vosevi in Ihrem Blut beeinflussen. Dies kann die Wirkung von Vosevi abschwächen.

- Wenn Sie sich **weniger als 4 Stunden nach** der Einnahme von Vosevi übergeben, nehmen Sie eine weitere Dosis ein.
- Wenn Sie sich **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme von Vosevi übergeben, brauchen Sie bis zur nächsten planmäßigen Einnahme keine weitere Dosis einzunehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Vosevi eingenommen haben, als Sie sollten

Sollten Sie versehentlich eine größere als die empfohlene Dosis Vosevi eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen bei diesem Arzneimittel (*siehe Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder den nächstgelegenen Notdienst zur Beratung. Nehmen Sie die Flasche mit den Tabletten mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vosevi vergessen haben

Es ist wichtig, keine Dosis dieses Arzneimittels auszulassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, rechnen Sie aus, wann Sie Vosevi zum letzten Mal eingenommen haben:

- **Wenn Sie dies innerhalb von 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Vosevi bemerken, müssen Sie die ausgelassene Dosis so bald wie möglich einnehmen. Nehmen Sie dann die folgende Dosis zu Ihrer gewohnten Zeit ein.
- **Wenn Sie dies erst später als 18 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Vosevi bemerken, warten Sie und nehmen Sie die folgende Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge (zwei Dosen kurz nacheinander) ein.

Brechen Sie die Einnahme von Vosevi nicht ab.

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, es sei denn, dies erfolgt auf Anweisung Ihres Arztes. Es ist sehr wichtig, dass Sie den Behandlungszyklus vollständig durchlaufen, damit das Arzneimittel Ihre Hepatitis-C-Virus-Infektion optimal bekämpfen kann.

Bei weiteren Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Brechen Sie die Einnahme von Vosevi ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen die folgenden Symptome auftreten:

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals (Angioödem) (*eine gelegentliche Nebenwirkung – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*)
- Großflächiger schwerer Hautausschlag mit Schälen der Haut, der von Fieber, grippeähnlichen Symptomen, Blasenbildung im Mund, Augen und/oder Genitalien begleitet sein kann (Stevens-Johnson-Syndrom) (*die Häufigkeit der Nebenwirkung ist nicht bekannt*)

Weitere Nebenwirkungen, die auftreten können

Sehr häufige Nebenwirkungen

(*können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*)

- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen

(*können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*)

- Bauchschmerzen
- verminderter Appetit
- Übelkeit (Erbrechen)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- auffälliger Laborwert bei einem Leberfunktionstest (Gesamtbilirubin)
- Hautausschlag

Gelegentliche Nebenwirkungen

(*können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*)

- Muskelspasmen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für mögliche Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.** Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vosevi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung bis zur Verwendung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Halten Sie die Flasche fest verschlossen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vosevi enthält

- **Die Wirkstoffe sind** Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir. Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir oder 200 mg Sofosbuvir, 50 mg Velpatasvir und 50 mg Voxilaprevir.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:**
Tablettenkern:
Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Croscarmellose-Natrium (E468), Lactose (als Monohydrat), Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose (E460)

Filmüberzug:

Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol (E1521), Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum (E553b), Titandioxid (E171)

Wie Vosevi aussieht und Inhalt der Packung

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten sind beige, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „3“ auf der anderen Seite. Die Tablette ist 20 mm lang und 10 mm breit.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten sind beige, ovale Filmtabletten mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „SVV“ auf der anderen Seite. Die Tablette ist 15 mm lang und 8 mm breit.

Die Tabletten sind in Kunststoffflaschen mit kindergesichertem Verschluss abgepackt. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das zum Schutz Ihrer Tabletten in der Flasche verbleiben muss. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich entweder in einem eigenen Beutel oder in einem kleinen Behälter und darf nicht verschluckt werden.

Die folgende Packungsgröße ist sowohl für 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten als auch für 200 mg/50 mg/50 mg Filmtabletten erhältlich:

- Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJ}>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum Abschlussbericht der beauftragten nicht-interventionellen PASS für das obengenannte Arzneimittel/die obengenannten Arzneimittel zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die Beobachtungsstudie und die systematische Überprüfung/Meta-Analyse wies nicht auf ein erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten von Leberzellkarzinomen bei Patienten hin, die mit direkt wirkenden Virostatika behandelt wurden. Die Verpflichtung zur DAA-PASS wird als erfüllt betrachtet und die entsprechenden Produkte sollten aus der Liste der Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, entfernt werden.

Daher, in Anbetracht der verfügbaren Daten bezüglich des PASS-Abschlussberichts, war das PRAC der Ansicht, dass Änderungen an der Produktinformation gerechtfertigt sind.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für die Studienergebnisse zu dem obengenannten Arzneimittel/den obengenannten Arzneimitteln der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels/dieser Arzneimittel, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des obengenannten Arzneimittels/der obengenannten Arzneimittel zu ändern.