

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmomhulde tabletten
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir en 100 mg voxilaprevir.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 111 mg lactose (als monohydraat).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir en 50 mg voxilaprevir.

Hulpstoffen met bekend effect


Elke filmomhulde tablet bevat 55 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Beige, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 10 mm x 20 mm, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “” gegraveerd.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten

Beige, ovaalvormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 8 mm x 15 mm, met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “SVV” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vosevi is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij patiënten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 30 kg (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Vosevi moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie.

Dosering

De aanbevolen dosering van Vosevi bij patiënten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 30 kg is één 400 mg/100 mg/100 mg-tablet of twee 200 mg/50 mg/50 mg-tabletten oraal eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen behandelingsduur die van toepassing is op alle HCV-genotypes staat in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingsduur voor Vosevi voor alle HCV-genotypes bij patiënten van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 30 kg

Patiëntenpopulatie	Behandelingsduur
Niet eerder met DAA's behandelde patiënten zonder cirrose	8 weken
Niet eerder met DAA's behandelde patiënten met gecompenseerde cirrose	12 weken 8 weken kan worden overwogen bij patiënten die met genotype 3 zijn geïnfecteerd (zie rubriek 5.1)
Eerder met DAA's behandelde patiënten* zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose	12 weken

DAA: direct werkend antiviraal middel

* In klinische onderzoeken werden de met DAA's behandelde patiënten blootgesteld aan combinatiebehandelingen met een van de volgende middelen: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (toegediend met sofosbuvir en velpatasvir gedurende minder dan 12 weken).

Overgeslagen dosis

Als een dosis van Vosevi wordt overgeslagen en dit binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om de tablet(ten) zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als het overslaan van een dosis later dan 18 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen wordt bemerkt, moeten patiënten de instructie krijgen om te wachten en de volgende dosis van Vosevi op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Patiënten moeten erop gewezen worden geen dubbele dosis van Vosevi in te nemen.

Patiënten moeten de instructie krijgen om een extra dosis Vosevi te nemen als ze binnen 4 uur na toediening braken. Als ze meer dan 4 uur na toediening braken, is er geen verdere dosis Vosevi nodig (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Vosevi noodzakelijk voor patiënten met een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) of terminale nierinsufficiëntie (*end stage renal disease*, ESRD) die hemodialyse vereist. Vosevi is niet onderzocht bij patiënten met ESRD die dialyse vereist. Vosevi kan bij deze patiënten gebruikt worden zonder dosisaanpassing als er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Vosevi noodzakelijk voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-Turcotte [CPT]-klasse A). Vosevi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B of C) (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vosevi bij kinderen in de leeftijd jonger dan 12 jaar en met een gewicht van minder dan 30 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten de instructie krijgen om de tablet(ten) in zijn geheel door te slikken met voedsel (zie rubriek 5.2). Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen niet te kauwen op de filmomhulde tablet en de tablet niet fijn te maken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die sterke inductoren zijn van P-glycoproteïne (P-gp) en/of van cytochroom P450 (CYP) (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine en sint-janskruid) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met rosuvastatine of dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met ethinylestradiol bevattende geneesmiddelen, zoals gecombineerde orale anticonceptiva of vaginale anticoncepteringen of pleisters voor transdermaal gebruik (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn levensbedreigende gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron. Bradycardie trad doorgaans op binnen een aantal uren of dagen, maar gevallen met een langere tijd tot aanvang ervan werden meestal waargenomen tot 2 weken na het starten van de HCV-behandeling.

Amiodaron mag bij patiënten die Vosevi gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten in het ziekenhuis op te nemen en hartmonitoring toe te passen gedurende de eerste 48 uur van gelijktijdige toediening. Daarna dient de hartslag dagelijks gedurende minstens de eerste 2 weken van de behandeling te worden opgevolgd in een poliklinische setting of door de patiënt zelf.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient hartmonitoring, zoals hierboven beschreven, ook plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met Vosevi.

Alle patiënten met gelijktijdig of recent gebruik van amiodaron dienen gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vosevi bij patiënten die een gelijktijdige infectie met HCV/hepatitis B-virus (HBV) hebben. Gevallen van reactivatie van HBV, waarvan enkele fataal, zijn gemeld tijdens of na behandeling met DAA's. Er dient te worden gescreend op HBV bij alle patiënten vóór de start van de behandeling. Patiënten met een gelijktijdige HCV-/HBV-infectie lopen risico op reactivatie van HBV en moeten daarom worden gecontroleerd en behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen.

Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) en ESRD die hemodialyse

vereist. Vosevi kan bij deze patiënten gebruikt worden zonder dosisaanpassing wanneer er geen andere relevante behandelingsopties beschikbaar zijn (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Vosevi noodzakelijk voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (CPT-klasse A). Vosevi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B of C) (zie rubriek 5.2).

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van Vosevi bij de behandeling van HCV-infectie bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan zijn niet beoordeeld. Behandeling met Vosevi, in overeenstemming met de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2), moet worden gebaseerd op een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Gebruik met matige P-gp-inductoren of matige CYP-inductoren

Geneesmiddelen die matige P-gp-inductoren en/of matige CYP-inductoren zijn (bijv. efavirenz, modafinil, oxcarbazepine of rifapentine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sofosbuvir, velpatasvir en/of voxilaprevir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Vosevi. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen met Vosevi wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gebruik met sterke OATP1B-remmers

Geneesmiddelen die sterke OATP1B-remmers zijn (bijv. ciclosporine) kunnen de plasmaconcentraties van voxilaprevir aanzienlijk verhogen; de veiligheid daarvan is niet bepaald. Gelijktijdige toediening van sterke OATP1B-remmers met Vosevi wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gebruik met bepaalde antiretrovirale regimes tegen hiv

Het is gebleken dat Vosevi de blootstelling aan tenofovir verhoogt bij gebruik in combinatie met een hiv-regime dat tenofovirdisoproxilfumaraat en een farmacokinetische booster (ritonavir of cobicistat) bevat. De veiligheid van tenofovirdisoproxilfumaraat in het kader van een behandeling met Vosevi en een farmacokinetische booster is niet vastgesteld. De mogelijke risico's en voordelen van gelijktijdige toediening van Vosevi met de vaste-dosiscombinatietablet die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat bevat of tenofovirdisoproxilfumaraat toegediend in combinatie met een gebooste hiv-proteaseremmer (bijv. darunavir) moeten worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis. Patiënten die Vosevi gelijktijdig met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of met tenofovirdisoproxilfumaraat en een gebooste hiv-proteaseremmer krijgen, moeten worden gecontroleerd op tenofovirgerelateerde bijwerkingen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van tenofovirdisoproxilfumaraat, emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat voor aanbevelingen over niercontrole.

Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen/DAA's kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling DAA's moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesbehandeling worden aangepast. Wanneer een behandeling DAA's wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat Vosevi sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Vosevi optreden.

Farmacokinetische interacties

Potentiële effecten van Vosevi op andere geneesmiddelen

Velpatasvir en voxilaprevir zijn remmers van geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein, BCRP*), organisch aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3. Gelijktijdige toediening van Vosevi met geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporteiwitten, kan de blootstelling aan deze geneesmiddelen verhogen. Geneesmiddelen die gevoelige substraten van deze transporteiwitten zijn en waarvan verhoogde plasmaconcentraties in verband worden gebracht met ernstige bijwerkingen, zijn gecontra-indiceerd (zie tabel 2). Dabigatranetexilaat (P-gp-substraat) en rosuvastatine (OATP1B- en BCRP-substraat) zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en tabel 2).

Potentiële effecten van andere geneesmiddelen op Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir zijn substraten van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp en BCRP. Velpatasvir en voxilaprevir zijn substraten van geneesmiddeltransporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3. *In vitro* werd een langzame metabole omzetting van velpatasvir door hoofdzakelijk CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en van voxilaprevir hoofdzakelijk door CYP3A4 waargenomen.

Geneesmiddelen die de blootstelling aan Vosevi in het plasma kunnen verlagen

Geneesmiddelen die sterke inductoren zijn van P-gp en/of van CYP2B6, CYP2C8 of CYP3A4 (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, rifabutine en sint-janskruid), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentratie van sofosbuvir, velpatasvir en/of voxilaprevir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Vosevi. Het gebruik van dergelijke geneesmiddelen samen met Vosevi is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en tabel 2).

Geneesmiddelen die matige inductoren zijn van P-gp en/of van CYP (bijv. efavirenz, modafinil, oxcarbazepine of rifapentine), kunnen leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sofosbuvir, velpatasvir en/of voxilaprevir, wat resulteert in een verminderd therapeutisch effect van Vosevi. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen wordt niet aanbevolen samen met Vosevi (zie rubriek 4.4 en tabel 2).

Geneesmiddelen die de blootstelling aan Vosevi in het plasma kunnen verhogen

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die P-gp of BCRP remmen, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir. Geneesmiddelen die OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 of CYP3A4 remmen, kunnen leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van velpatasvir of voxilaprevir. Gebruik van sterke remmers van OATP1B (bijv. ciclosporine) met Vosevi wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en tabel 2). Klinisch significante geneesmiddelinteracties met Vosevi gemedieerd door P-gp-, BCRP- en CYP-remmers worden niet verwacht; Vosevi kan gelijktijdig worden toegediend met P-gp-, BCRP- en CYP-remmers.

Farmacodynamische interacties

Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Vosevi mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen.

Invloed van behandeling met direct werkende antivirale middelen op geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd

De farmacokinetiek van geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd (bijv. immunosuppressiva zoals calcineurineremmers) kan beïnvloed worden door veranderingen in de leverfunctie tijdens behandeling met direct werkende antivirale middelen, gerelateerd aan klaring van HCV-virus.

Patiënten die worden behandeld met ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik met ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen kan het risico van verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) verhogen en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en tabel 2).

Interacties tussen Vosevi en andere geneesmiddelen

Tabel 2 bevat een lijst van vastgestelde of potentieel klinisch significante geneesmiddelinteracties (waarbij het 90%-betrouwbaarheidsinterval [BI] voor de verhouding van de kleinste kwadraat geometrische gemiddelden [*geometric least-squares mean*, GLSM] binnen “↔”, boven “↑” of onder “↓” de vooraf bepaalde interactiegrenzen viel). De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met ofwel sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, de bestanddelen daarvan (sofosbuvir, velpatasvir en/of voxilaprevir), of zijn voorspelde geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met Vosevi. De tabel is niet volledig.

Tabel 2: Interacties tussen Vosevi en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ZUURVERLAGENDE MIDDELEN					
<i>Antacida</i>					
bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide; calciumcarbonaat (Verhoging van de pH van de maag verlaagt de oplosbaarheid van velpatasvir)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Het wordt aanbevolen om antacida en Vosevi afzonderlijk toe te dienen met minstens 4 uur ertussen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-receptorantagonisten</i>					
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 400/100/100 mg) ^c Gelijktijdige toediening van famotidine met Vosevi Cimetidine ^d Nizatidine ^d Ranitidine ^d (Verhoging van de pH van de maag verlaagt de oplosbaarheid van velpatasvir)	<i>Waargenomen:</i>				H ₂ -receptorantagonisten kunnen gelijktijdig of alternerend worden toegediend met Vosevi in een dosis die niet hoger is dan de doses die vergelijkbaar zijn met 40 mg famotidine tweemaal daags.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidine (enkelvoudige dosis van 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 400/100/100 mg) ^c Famotidine toegediend 12 uur vóór Vosevi (Verhoging van de pH van de maag verlaagt de oplosbaarheid van velpatasvir)	<i>Waargenomen:</i>				
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Protonpompremmers</i>					
Omeprazol (20 mg eenmaal daags) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 400/100/100 mg) ^c Omeprazol toegediend 2 uur vóór Vosevi Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Verhoging van de pH van de maag verlaagt de oplosbaarheid van velpatasvir)	<i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonpompremmers kunnen worden toegediend met Vosevi in een dosis die doses vergelijkbaar met 20 mg omeprazol niet overschrijdt.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg eenmaal daags) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 400/100/100 mg) ^c Omeprazol toegediend 4 uur na Vosevi (Verhoging van de pH van de maag verlaagt de oplosbaarheid van velpatasvir)	<i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARITMICA					
Amiodaron	Effect op de concentraties van amiodaron, voxilaprevir, velpatasvir en sofosbuvir niet bekend.				Gelijktijdige toediening van amiodaron met een regime dat sofosbuvir bevat, kan resulteren in ernstige symptomatische bradycardie. Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met Vosevi wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxine	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Gelijktijdige toediening van Vosevi met digoxine kan leiden tot een stijging van de concentratie van digoxine. Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische concentratie van digoxine wordt aanbevolen.
Digoxine (enkelvoudige dosis van 0,25 mg) ^e + velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) (Remming van P-gp)	Effect op blootstelling aan velpatasvir niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir <i>Waargenomen:</i> Digoxine				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTICOAGULANTIA					
Dabigatranetexilaat (enkelvoudige dosis van 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 400/100/100 mg) + voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f (Remming van P-gp)	Effect op concentraties van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Waargenomen:</i> Dabigatran				Vosevi met dabigatranetexilaat is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxaban (Remming van OATP1B1)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↑ Edoxaban (actieve metaboliet) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Gelijktijdige toediening van Vosevi met edoxaban wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van een directe Xa-remmer nodig wordt geacht, kunnen apixaban of rivaroxaban worden overwogen.
Vitamine K-antagonisten (Veranderingen in leverfunctie tijdens behandeling met Vosevi)	Interactie niet onderzocht.				Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen als Vosevi gelijktijdig wordt toegediend met alle vitamine K-antagonisten.
ANTI-EPILEPTICA					
Fenytoïne Fenobarbital (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met fenobarbital en fenytoïne (zie rubriek 4.3).
Carbamazepine (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir				
		↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYCOTICA					
Ketoconazol (Remming van P-gp en CYP3A)	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of ketoconazol vereist.
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags) + velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	Effect op blootstelling aan ketoconazol niet onderzocht <i>Verwachting:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Remming van P-gp en CYP3A)	<i>Waargenomen:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol (Remming van CYP3A)	Interactie alleen onderzocht met voxilaprevir. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of voriconazol vereist
Voriconazol (200 mg tweemaal daags) + voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	<i>Waargenomen:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN					
Rifampicine (enkelvoudige dosis) (Remming van OATP1B)	Interactie alleen onderzocht met velpatasvir en voxilaprevir. <i>Verwachting:</i> ↔ Rifampicine ↔ Sofosbuvir				Vosevi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met rifampicine (zie rubriek 4.3).
Rifampicine (enkelvoudige dosis van 600 mg) + velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	<i>Waargenomen:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicine (enkelvoudige dosis van 600 mg) + voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicine (meerdere doses) (Inductie van P-gp en CYP's)	Effect op blootstelling aan rifampicine niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Rifampicine				
Rifampicine (600 mg eenmaal daags) + sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) ^f	<i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicine (600 mg eenmaal daags) + velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicine (600 mg eenmaal daags) + voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutine (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi met rifabutine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	<i>Waargenomen:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentine (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Gelijktijdige toediening van Vosevi met rifapentine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS					
Tenofovirdisoproxilfumaraat (Remming van P-gp)	Het is gebleken dat Vosevi de blootstelling aan tenofovir verhoogt (P-gp-remming). Er was een toename in de blootstelling aan tenofovir (AUC en C _{max}) van ongeveer 40% tijdens gelijktijdige behandeling met Vosevi en darunavir + ritonavir + tenofovirdisoproxilfumaraat/emtricitabine. Patiënten die gelijktijdig tenofovirdisoproxilfumaraat en Vosevi krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen gerelateerd aan tenofovirdisoproxilfumaraat. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van het middel dat tenofovirdisoproxilfumaraat bevat voor aanbevelingen over niercontrole (zie rubriek 4.4).				
Efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (600/200/300 mg eenmaal daags) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{f, h} (Inductie van CYP's)	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↓ Voxilaprevir				Gelijktijdige toediening van Vosevi met efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<i>Waargenomen:</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)	
Emtricitabine/rilpivirine/tenofovirafenamide (200/25/25 mg eenmaal daags) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg eenmaal daags) + voxilaprevir (100 mg eenmaal daags) ^f	<i>Waargenomen:</i> Rilpivirine ↔ ↔ ↔ Sofosbuvir ↔ ↔ ↔ Velpatasvir ↔ ↔ ↔ Voxilaprevir ↔ ↔ ↔				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of emtricitabine/rilpivirine/tenofovirafenamide vereist.
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: HIV-PROTEASEREMMERS					
Atazanavir met ritonavir als booster (enkelvoudige dosis van 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 400/100/100 mg) ^f (Remming van OATP1B, P-gp en CYP3A)	Effect op de blootstelling aan atazanavir en ritonavir niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Gelijktijdige toediening van Vosevi en atazanavir zal naar verwachting de concentratie van voxilaprevir verhogen. Gelijktijdige toediening van Vosevi en regimes die atazanavir bevatten wordt niet aanbevolen.
<i>Waargenomen:</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)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir met ritonavir als booster (800 mg + 100 mg eenmaal daags) + emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (200/300 mg eenmaal daags) ^j + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg eenmaal daags) + voxilaprevir (100 mg eenmaal daags) ^f (Remming van OATP1B, P-gp en CYP3A)	<i>Waargenomen:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Er is geen dosisaanpassing van Vosevi, darunavir (met ritonavir als booster) of emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat vereist.
	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 (Remming van OATP1B)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir			

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV: INTEGRASEREMMERS					
Raltegravir (400 mg tweemaal daags) ^k + emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (200/300 mg eenmaal daags) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^{f,h}	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↔ Voxilaprevir				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi, raltegravir of emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat vereist.
	<i>Waargenomen:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamidedumaraat (150/150/200/10 mg eenmaal daags) ^l +/sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg eenmaal daags) + voxilaprevir (100 mg eenmaal daags) ^f (Remming van OATP1B, P-gp/BCRP en CYP3A)	<i>Waargenomen:</i> Elvitegravir	↔	↔	↔ ↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamidedumaraat vereist.
	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 eenmaal daags) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^h	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir <i>Verwachting:</i> ↔ Voxilaprevir				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of dolutegravir vereist.
	<i>Waargenomen:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
KRUIDENSUPPLEMENTEN					
Sint-janskruid (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met sint-janskruid (zie rubriek 4.3).
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS					
Atorvastatine	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir/velpatasvir. <i>Verwachting:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatine mag worden toegediend met Vosevi in een dosis die atorvastatine 20 mg niet overschrijdt.
Atorvastatine (enkelvoudige dosis van 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg eenmaal daags) ^f	<i>Waargenomen:</i> atorvastatine	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		
Rosuvastatine	Effect op sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi met rosuvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rosuvastatine (enkelvoudige dosis van 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (eenmaal daags 400/100/100 mg) + voxilaprevir (eenmaal daags 100 mg) ^f (Remming van OATP1B en BCRP)	<i>Waargenomen:</i> Rosuvastatine	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatine	Effect op sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatine mag worden toegediend met Vosevi in een dosis die pravastatine 40 mg niet overschrijdt.
Pravastatine (enkelvoudige dosis van 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (eenmaal daags 400/100/100 mg) + voxilaprevir (eenmaal daags 100 mg) ^f (Remming van OATP1B)	<i>Waargenomen:</i> Pravastatine	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Andere statines (Remming van OATP1B)	Effect op fluvastatine, lovastatine, pitavastatine en simvastatine niet onderzocht.				Interacties kunnen niet worden uitgesloten met andere HMG-CoA-reductaseremmers. Gelijktijdige toediening met Vosevi wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
NARCOTISCHE ANALGETICA					
Methadon	Interactie alleen onderzocht met sofosbuvir <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of methadon vereist.
Methadon (Onderhoudstherapie met methadon [30 tot 130 mg/dag]) + sofosbuvir (400 mg eenmaal daags) ^f	<i>Waargenomen:</i> R-methadon	↔	↔	↔	
	S-methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,00; 1,69)		
IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg) ^f + sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) ^e (Remming van OATP1B of P-gp of BCRP)	<i>Waargenomen:</i> Ciclosporine	↔	↔		Gelijktijdige toediening van Vosevi met ciclosporine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg) ^e + velpatasvir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporine (enkelvoudige dosis van 600 mg) ^e + voxilaprevir (enkelvoudige dosis van 100 mg) ^f	Ciclosporine	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	Effect op blootstelling aan velpatasvir of voxilaprevir niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Er is geen dosisaanpassing van Vosevi of tacrolimus vereist bij de start van gelijktijdige toediening. Daarna kan nauwlettend toezicht en mogelijke dosisaanpassing van tacrolimus nodig zijn.
Tacrolimus (enkelvoudige dosis van 5 mg) ^e + sofosbuvir (enkelvoudige dosis van 400 mg) ^f	<i>Waargenomen:</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)		

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/Mogelijk interactiewerkingsmechanisme	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde verhouding (90%-betrouwbaarheidsinterval) ^{a,b}				Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vosevi
	Werkzame stof	C _{max}	AUC	C _{min}	
HORMONALE ANTICONCEPTIVA					
Oraal norgestimaat/ethinylestradiol (norgestimaat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ethinylestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg eenmaal daags) + voxilaprevir (100 mg eenmaal daags) ^f	<i>Waargenomen:</i> Norelgestromine	↔	↔	↔	Vosevi is gecontra-indiceerd voor gebruik samen met ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen (zie rubriek 4.3). Alternatieve anticonceptiemethoden (bijv. anticonceptie met alleen progesteron of niet-hormonale methoden) dienen te worden overwogen.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
STIMULANTIA					
Modafinil (Inductie van P-gp en CYP's)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwachting:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Gelijktijdige toediening van Vosevi met modafinil wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

- Gemiddelde verhouding (90%-BI) van de farmacokinetische parameters van de geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met één onderzoeksgeneesmiddel alleen of beide in combinatie. Geen effect = 1,00.
- Alle onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.
- Ondergrens niet-optreden van farmacokinetische interactie 70%.
- Dit zijn geneesmiddelen binnen de klasse waarbij soortgelijke interacties konden worden voorspeld.
- Bio-equivalentie-/equivalentiegrenzen 80-125%.
- Bereik waarbinnen geen farmacokinetische interacties optreden 70-143%.
- Toegediend als vaste dosiscombinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofovir DF.
- Toegediend als vaste dosiscombinatie van sofosbuvir en velpatasvir.
- Toegediend als vaste dosiscombinatie van emtricitabine, rilpivirine en tenofovirafenamide.
- Toegediend als vaste dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovirdisoproxilfumaraat.
- Bereik waarbinnen geen farmacokinetische interacties optreden 50-200%.
- Toegediend als vaste dosiscombinatie van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovirafenamide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir of Vosevi bij zwangere vrouwen.

Sofosbuvir

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het was niet mogelijk om de bij ratten bereikte blootstellingsmarges voor sofosbuvir in verhouding tot de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen klinische dosis goed te schatten (zie rubriek 5.3).

Velpatasvir

Uit dieronderzoek is een mogelijk verband gebleken met reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Voxilaprevir

Dieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt het gebruik van Vosevi niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sofosbuvir, metaboliëten van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir in de moedermelk worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat velpatasvir en metaboliëten van sofosbuvir in melk worden uitgescheiden. Bij toediening aan lacterende ratten werd voxilaprevir gedetecteerd in het plasma van de zogende pups.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag Vosevi niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Vosevi op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vosevi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken bedroeg het percentage patiënten dat de behandeling definitief staakte als gevolg van bijwerkingen 0,1% voor patiënten die gedurende 8 weken sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kregen. Er waren geen patiënten die sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 12 weken kregen die de behandeling definitief staakten vanwege bijwerkingen in de belangrijkste klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen van Vosevi is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring. Alle bijwerkingen worden in tabel 3 vermeld. De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentiegroep. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms (≥ 1.000 , $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bijwerkingen geïdentificeerd met Vosevi

Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak	diarree, nausea
Vaak	buikpijn, verminderde eetlust, braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak	huiduitslag
Soms	angio-oedeem ^a
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Vaak	myalgie
Soms	spierspasme
<i>Laboratoriumonderzoeken:</i>	
Vaak	totaal bilirubine verhoogd

a. Bijwerking vastgesteld via postmarketingbewaking voor producten die sofosbuvir/velpatasvir bevatten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hartritimestoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gebruik van regimes met sofosbuvir in combinatie met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Huidaandoeningen

Frequentie niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom.

Laboratoriumafwijkingen

Totaal bilirubine

In de fase 3-onderzoeken werden stijgingen van totaal bilirubine van minder dan of gelijk aan 1,5 x ULN (bovengrens van normale waarde) waargenomen bij 4% van de patiënten zonder cirrose en bij 10% van de patiënten met gecompenseerde cirrose, door remming van OATP1B1 en OATP1B3 door voxilaprevir. De totale bilirubinewaarden daalden na voltooiing van de behandeling met Vosevi.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De veiligheid van sofosbuvir in een vaste dosiscombinatie met ledipasvir of velpatasvir is onderzocht bij 154 patiënten met ESRD die dialyse vereist (onderzoek 4062 en onderzoek 4063). In deze situatie is de blootstelling aan de sofosbuvir-metaboliet GS-331007 20 maal zo hoog en worden de concentraties waarvoor bijwerkingen zijn waargenomen in preklinische onderzoeken overschreden. In deze beperkte verzameling klinische veiligheidsgegevens was het aantal bijwerkingen en sterfgevallen niet duidelijk verhoogd ten opzichte van wat te verwachten is bij ESRD-patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsbeoordeling van Vosevi bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder is gebaseerd op gegevens van 21 niet eerder met DAA's behandelde patiënten met genotype 1, 2, 3 of 4 HCV-infectie (zonder cirrose) die gedurende 8 weken met Vosevi werden behandeld in een open-label klinisch fase 2-onderzoek (onderzoek 1175). De waargenomen bijwerkingen waren consistent met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken met Vosevi bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

De hoogste gedocumenteerde doses van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir waren respectievelijk een enkelvoudige dosis van 1.200 mg, 500 mg en 900 mg. In onderzoeken met gezonde volwassen vrijwilligers met sofosbuvir en velpatasvir werden geen bijwerkingen waargenomen bij deze dosisniveaus; de bijwerkingen waren in frequentie en ernst vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in de placebogroepen. De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die voxilaprevir 900 mg kregen, waren diarree (34%), nausea (17%) en hoofdpijn (9%).

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met Vosevi. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gevolgd voor verschijnselen van toxiciteit. Behandeling van overdosering met Vosevi bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische status van de patiënt. Hemodialyse kan op doeltreffende wijze de belangrijkste circulerende metaboliet van sofosbuvir, GS-331007, verwijderen met een

extractieverhouding van 53%. Het is onwaarschijnlijk dat hemodialyse in significante mate velpatasvir of voxilaprevir verwijdert, aangezien velpatasvir en voxilaprevir in hoge mate gebonden zijn aan plasma-eiwitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik; direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AP56

Werkingsmechanisme

Sofosbuvir is een pan-genotypische remmer van het RNA-afhankelijke RNA-polymerase van HCV NS5B, dat vereist is voor virale replicatie. Sofosbuvir is een nucleotide prodrug die na intracellulaire metabolisatie het farmacologisch actieve uridineanalogon-trifosfaat (GS-461203) vormt dat door het NS5B-polymerase ingebouwd kan worden in HCV-RNA en tot ketenterminatie leidt. In een biochemisch assay remde GS-461203 de polymerase-activiteit van het recombinant NS5B van HCV-genotype 1b, 2a, 3a en 4a. GS-461203 remt noch humane DNA- en RNA-polymerasen noch mitochondriaal RNA-polymerase.

Velpatasvir is een pan-genotypische HCV-remmer die zich richt op het HCV-NS5A-eiwit, dat vereist is voor virale replicatie.

Voxilaprevir is een pan-genotypische remmer van het HCV-NS3-/4A-protease. Voxilaprevir werkt als een non-covalente, reversibele remmer van het NS3-/4A-protease.

Antivirale werking

De waarden voor de effectieve concentratie 50% (EC₅₀) van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir tegen replicons met volledige lengte of chimere replicons die voor NS5B-, NS5A- en NS3-proteasesequenties uit de laboratoriumstammen codeerden, worden in tabel 4 weergegeven. De EC₅₀-waarden van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir tegen klinische isolaten worden in tabel 5 weergegeven.

Tabel 4: Werking van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir tegen laboratoriumreplicons met volledige lengte of chimere laboratoriumreplicons

Replicongenotype	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 ^c
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 ^c
4d	33	0,004	3,2 ^c
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14-25b ^b	0,006-0,009	3,0-4,0 ^c
6e	n.b.	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	n.b.	n.b.	2,9 ^f

n.b. = niet beschikbaar

a. Gemiddelde waarde van meerdere experimenten met hetzelfde laboratoriumreplicon.

b. Voor het testen werden stabiele chimere 1b-replicons gebruikt die NS5B-genen van genotype 2b, 5a of 6a dragen.

c. Gegevens van diverse stammen NS5A-replicons met volledige lengte of chimere NS5A-replicons die NS5A-genen met volledige lengte dragen die L31- of M31-polymorfismen bevatten.

d. Gegevens van een chimeer NS5A-replicon dat NS5A-aminozuren 9-184 draagt.

e. Stabiele cellijnen die replicons tot expressie brengen die coderen voor Renilla luciferase.

f. Gegevens verkregen van tijdelijk getransfecteerde replicons.

Tabel 5: Werking van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir tegen transiënte replicons die NS5A-, NS5B- of NS3-protease uit klinische isolaten bevatten

Replicongenotype	Replicons die NS5B uit klinische isolaten bevatten		Replicons die NS5A uit klinische isolaten bevatten		Replicons die NS3-protease uit klinische isolaten bevatten	
	Aantal klinische isolaten	Mediane EC ₅₀ voor sofosbuvir, nM (spreiding)	Aantal klinische isolaten	Mediane EC ₅₀ voor velpatasvir, nM (spreiding)	Aantal klinische isolaten	Mediane EC ₅₀ voor voxilaprevir, nM (spreiding)
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	n.b.	n.b.	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	n.b.	n.b.	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	n.b.	n.b.	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 n.b.
5a	n.b.	n.b.	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	n.b.	n.b.	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	n.b.	n.b.	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

n.b. = niet beschikbaar

De aanwezigheid van 40% humaan serum had geen effect op de anti-HCV-activiteit van sofosbuvir maar verlaagde de anti-HCV-activiteit van velpatasvir en voxilaprevir tegen HCV-replicons van genotype 1a met respectievelijk een factor 13 en 6,8.

Resistentie

In celkweken

Voor sofosbuvir werd de NS5B-substitutie S282T geselecteerd in genotype 1-6-replicons; dit werd in verband gebracht met een 2- tot 18-voudig verminderde gevoeligheid voor sofosbuvir.

Voor velpatasvir in genotype 1-6-replicons waren resistentie-geassocieerde substituties geselecteerd in 2 of meer genotypes L31I/V en Y93H. Plaatsgerichte mutagenese van NS5A-resistentie-geassocieerde varianten (RAV's) toonde aan dat de volgende substituties leiden tot afname van de gevoeligheid voor velpatasvir met een factor > 100: M28G, A92K en Y93H/N/R/W bij genotype 1a, A92K bij genotype 1b, C92T en Y93H/N bij genotype 2b, Y93H bij genotype 3 en L31V en P32A/L/Q/R bij genotype 6. Geen van de individuele RAV's getest bij genotypes 2a, 4a of 5a leidde tot afname in de gevoeligheid voor velpatasvir met een factor > 100.

Voor voxilaprevir in genotype 1-6-replicons waren resistentie-geassocieerde substituties geselecteerd in 2 of meer genotypes Q41H, A156V/T/L en D168E/H/Y. Plaatsgerichte mutagenese van bekende NS3-RAV's toonde aan dat substituties die leidden tot een > 100-voudige vermindering van de gevoeligheid voor voxilaprevir A156V, A156T of A156L in genotype 1a, 1b, 2a, 3a en 4 zijn. Geen

individuele RAV getest in genotype 2b, 5a of 6a leidde tot een > 100-voudige vermindering van de gevoeligheid voor voxilaprevir.

Voor zowel velpatasvir als voxilaprevir vertoonden combinaties van RAV's vaak een grotere afname van de gevoeligheid dan individuele RAV's alleen.

Kruisresistentie in celkweken

Voxilaprevir is werkzaam *in vitro* tegen de meeste NS3-RAV's die leiden tot resistentie tegen de NS3-/4A-proteaseremmers van de eerste generatie. Daarnaast is velpatasvir werkzaam *in vitro* tegen de meeste NS5A-RAV's die leiden tot resistentie tegen ledipasvir en daclatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir waren volledig werkzaam tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen andere klassen van DAA's met een ander werkingsmechanisme; voxilaprevir was bijvoorbeeld volledig werkzaam tegen NS5A- en NS5B-NI-RAV's.

In klinisch onderzoek

Onderzoeken bij eerder met DAA's behandelde volwassen patiënten

Van de 263 eerder met NS5A-remmers behandelde patiënten behandeld met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 12 weken in POLARIS-1 (zie tabel 10) bereikten zeven van de 263 (3%) patiënten (twee met genotype 1, vier met genotype 3 en één met genotype 4) geen aanhoudende virologische respons (SVR12); zij kwamen in aanmerking voor analyse van de resistentie. Zes kregen een recidief en één had een virologische doorbraak met farmacokinetische gegevens die consistent waren met therapieontrouw. De patiënt met genotype 1a en virologische doorbraak ontwikkelde de NS5A-RAV's L31M en Y93H. Eén patiënt met genotype 4d die een recidief kreeg, ontwikkelde de NS5A-RAV Y93H. Er kwamen geen NS3-, NS5A- of NS5B-nucleosideremmer (NI)-RAV's op bij de andere 5 patiënten die een recidief kregen.

Van de 182 eerder met DAA's behandelde patiënten behandeld met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 12 weken in POLARIS-4 (zie tabel 11), recidiveerde één van de 182 (1%) patiënten; deze kwam in aanmerking voor analyse van de resistentie. Er werden geen NS3-, NS5A- of NS5B-NI-RAV's gevonden bij deze patiënt geïnfecteerd met HCV-genotype 1a.

Onderzoeken bij niet eerder met DAA's behandelde volwassen patiënten

In de behandelgroep sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 8 weken van POLARIS-2 (zie tabel 12) kwamen in totaal 21 van de 501 (4%) patiënten (zestien met genotype 1, twee met genotype 2, twee met genotype 4 en één met genotype 5) in aanmerking voor analyse van de resistentie vanwege een recidief. Van deze 21 patiënten had één patiënt virus met opkomende NS5A-RAV's Q30R en L31M bij falen. Er kwamen geen NS3- en NS5B-NI-RAV's op bij deze 21 patiënten bij falen. In de behandelgroep sofosbuvir/velpatasvir gedurende 12 weken kwamen in totaal drie van de 440 (1%) patiënten (twee met genotype 1, één met genotype 4) in aanmerking voor analyse van de resistentie vanwege een recidief. Van deze drie patiënten had één patiënt (33%) virus met opkomende NS5A-RAV Y93N bij falen. Er kwamen geen NS3- en NS5B-NI-RAV's op bij deze drie patiënten.

In de behandelingsgroep sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 8 weken van POLARIS-3 (zie tabel 14) kwamen twee van de 110 (2%) patiënten (genotype 3) in aanmerking voor analyse van de resistentie wegens een recidief. Er kwamen geen NS3-, NS5A- of NS5B-NI-RAV's op bij deze twee patiënten. In de behandelingsgroep sofosbuvir/velpatasvir gedurende 12 weken kwamen twee van de 109 (2%) patiënten in aanmerking voor analyse van de resistentie als gevolg van virologisch falen. Deze patiënten hadden beiden virus met opkomende NS5A-RAV Y93H bij falen. Er kwamen geen NS3- of NS5B-NI-RAV's op bij deze twee patiënten.

Effect van met resistentie geassocieerde HCV-varianten bij aanvang op het resultaat van de behandeling

Onderzoeken bij eerder met DAA's behandelde volwassen patiënten

Er werden analyses uitgevoerd om het verband te onderzoeken tussen reeds bestaande NS3- en NS5A-RAV's bij aanvang en het resultaat van de behandeling bij patiënten die eerder waren

behandeld met DAA-regimes en gedurende 12 weken sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kregen in POLARIS-1 en POLARIS-4. Deze worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: SVR12 bij eerder met DAA's behandelde patiënten met of zonder NS3- of NS5A-RAV's bij aanvang per onderzoek

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 weken	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Geen NS3- of NS5A-RAV's	98% (42/43)	99% (85/86)
NS3- of NS5A-RAV	97% (199/205)	100% (83/83)
Alleen NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Alleen NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 en NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
RAV's niet bepaald voor zowel NS3 als NS5A ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Patiënten bij wie NS3- en/of NS5A-gensequentiëring is mislukt.

SVR12 werd bereikt bij 18 van de 19 (95%) patiënten die bij aanvang NS5B-NI-RAV's hadden in POLARIS-1, waaronder twee patiënten die virus met de S282T-NS5B-NI-RAV hadden naast NS5A-RAV's bij aanvang. In POLARIS-4 hadden in totaal 14 patiënten virus met NS5B-NI-RAV's bij aanvang; allen bereikten SVR12.

Onderzoeken bij niet eerder met DAA's behandelde volwassen patiënten

Er zijn analyses uitgevoerd om het verband te onderzoeken tussen reeds bestaande NS3- en NS5A-RAV's bij aanvang en het resultaat van de behandeling bij patiënten die niet eerder waren behandeld met DAA-regimes en die sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 8 weken kregen in POLARIS-2 en POLARIS-3. Deze worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: SVR12 bij niet eerder met DAA's behandelde patiënten met of zonder NS3- of NS5A-RAV's bij aanvang per onderzoek

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8 weken	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Geen NS3- of NS5A-RAV's	98% (224/229)	98% (80/82)
NS3- of NS5A-RAV	94% (234/250)	100% (23/23)
Alleen NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Alleen NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 en NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
RAV's niet bepaald voor zowel NS3 als NS5A ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Patiënten bij wie NS3- en/of NS5A-gensequentiëring is mislukt.

SVR12 werd bereikt bij alle 39 patiënten met NS5B-NI-RAV's bij aanvang in POLARIS-2 en bij twee van de drie (67%) patiënten in POLARIS-3. De NS5B-NI-RAV S282T werd niet gedetecteerd bij patiënten in het POLARIS-2- en POLARIS-3-onderzoek. Bij de patiënten met genotype 1a in POLARIS-2 was de SVR12 87% (53/61) voor degenen met Q80K/L/R-RAV's en 94% (99/105) voor degenen zonder Q80K/L/R-RAV's.

Onderzoek bij pediatrische patiënten

NS3-, NS5A- en NS5B-sequenties bij aanvang werden verkregen voor 21 pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar die niet eerder waren behandeld met DAA-regimes in een fase 2-onderzoek. Van de 21 patiënten werden NS3-, NS5A- en/of NS5B-NI-RAV's bij aanvang gedetecteerd bij respectievelijk 1, 10 en 3 patiënten. Na behandeling met Vosevi gedurende 8 weken werd SVR12 bereikt bij alle 21 patiënten, inclusief alle patiënten met NS3-, NS5A- en/of NS5B-NI-RAV's bij aanvang.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) werd beoordeeld in vier fase 3-onderzoeken bij volwassenen, twee onderzoeken bij eerder met DAA's behandelde patiënten en twee onderzoeken bij niet eerder met DAA's behandelde patiënten met een infectie met HCV-genotype 1 tot en met 6 zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose, zoals samengevat in tabel 8. De demografische gegevens en kenmerken bij aanvang voor alle onderzoeken worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 8: Onderzoeken uitgevoerd met Vosevi

Onderzoek	Populatie	Onderzoekarmen en duur (Aantal behandelde patiënten)	Aanvullende onderzoeksgegevens
POLARIS-1 (gerandomiseerd dubbelblind)	Eerder met NS5A-remmers behandelde patiënten, GT1-6, met of zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 12 weken (N = 263)• Placebo 12 weken (N = 152)	Placebogecontroleerd onderzoek waarin patiënten met GT1-infectie werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar SOF/VEL/VOX of placebo gedurende 12 weken. Patiënten met GT2-6-infectie werden uitsluitend ingeschreven in de groep van SOF/VEL/VOX gedurende 12 weken.
POLARIS-4 (openlabel)	Eerder met DAA's behandelde patiënten (die geen NS5A-remmer hebben gehad), GT1-6, met of zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 12 weken (N = 182)• SOF/VEL 12 weken (N = 151)	Patiënten met GT1-3-infectie werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar SOF/VEL/VOX of SOF/VEL gedurende 12 weken. Patiënten met GT4-6-infectie werden uitsluitend ingeschreven in de groep van SOF/VEL/VOX gedurende 12 weken.
POLARIS-2 (openlabel)	Niet eerder met DAA's behandelde patiënten, GT 1, 2, 4, 5 of 6, met of zonder cirrose GT3 zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 8 weken (N = 501)• SOF/VEL 12 weken (N = 440)	Patiënten met GT1-4-infectie werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar SOF/VEL/VOX gedurende 8 weken of SOF/VEL gedurende 12 weken. Patiënten met GT5-6-infectie werden uitsluitend ingeschreven in de groep van SOF/VEL/VOX gedurende 8 weken.
POLARIS-3 (openlabel)	Niet eerder met DAA's behandelde patiënten met GT3 en cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 8 weken (N = 110)• SOF/VEL 12 weken (N = 109)	Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar SOF/VEL/VOX gedurende 8 weken of SOF/VEL gedurende 12 weken.

DAA: direct werkend antiviraal middel; GT: genotype; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabel 9: Demografische gegevens en kenmerken bij aanvang voor patiënten ingeschreven in POLARIS-1, -2, -3 en -4

Gegevens van patiënten	Onderzoeken met eerder met DAA's behandelde patiënten		Onderzoeken met niet eerder met DAA's behandelde patiënten	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Leeftijd (jaar) mediaan (spreiding)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Mannelijk geslacht	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Ras</i>				
Zwart/Afro-Amerikaan	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Blank	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Hispanic/latino	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genotype</i>				
Genotype 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Genotype 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Genotype 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Genotype 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Genotype 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Genotype 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Genotype 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
HCV-RNA \geq 800.000 IE/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Gecompenseerde cirrose	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Locatie</i>				
VS	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Niet-VS	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

De waarden van het HCV-RNA in serum werden tijdens de klinische onderzoeken gemeten met gebruikmaking van de COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (versie 2.0) met een ondergrens voor kwantificering (*lower limit of quantification*, LLOQ) van 15 IE per ml. Een aanhoudende virologische respons (SVR12), gedefinieerd als HCV-RNA minder dan LLOQ 12 weken na beëindiging van de behandeling, was het primaire eindpunt voor bepaling van het HCV-genezingspercentage.

Klinisch onderzoek bij eerder met DAA's behandelde patiënten
Eerder met NS5A-remmers behandelde volwassenen (POLARIS-1)

Tabel 10 geeft de SVR12 per HCV-genotype weer voor het POLARIS-1-onderzoek. De mediane tijd tussen eerdere falende behandeling met DAA en de eerste dosis Vosevi voor patiënten die waren opgenomen in POLARIS-1, was 39 weken (spreiding: 11 tot 299 weken). In de placebogroep bereikte geen van de patiënten SVR4.

Tabel 10: SVR12 bij eerder met NS5A-remmers behandelde patiënten per HCV-genotype in onderzoek POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 weken (n = 263)								
	Totaal (alle GT's) ^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)	Totaal ^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>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>									
Virologisch falen tijdens behandeling ^c	< 1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recidief ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Overige ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genotype

* De meest voorkomende eerdere NS5A-remmers waren ledipasvir (LDV) (51%), daclatasvir (27%) en ombitasvir (11%).

- Eén patiënt met een niet bepaald genotype bereikte SVR12.
- Vier patiënten hadden een ander genotype 1-subtype dan genotype 1a of genotype 1b; alle vier patiënten bereikten SVR12.
- De farmacokinetische gegevens van de ene patiënt met virologisch falen tijdens de behandeling kwamen overeen met die van therapieontrouw.
- De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
- 'Overige' omvat patiënten met ontbrekende gegevens en patiënten die de behandeling staakten vóór virologisch falen.

Eerder met DAA's behandelde volwassenen die geen NS5A-remmer hadden gekregen (POLARIS-4)

Tabel 11 geeft de SVR12 weer per HCV-genotype en virologisch resultaat voor het POLARIS-4-onderzoek. De mediane tijd tussen eerdere falende behandeling met DAA en de eerste dosis Vosevi of sofosbuvir/velpatasvir voor patiënten die waren opgenomen in POLARIS-4, was 76 weken (spreiding: 10 tot 549 weken).

Tabel 11: SVR12 per HCV-genotype en virologische uitkomst in onderzoek POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 weken (n = 182)	SOF/VEL 12 weken (n = 151)
SVR12 totaal	98% (178/182)	90% (136/151)
Genotype 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Genotype 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Genotype 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Genotype 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Genotype 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Genotype 4	100% (19/19)	0/0
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>		
Virologisch falen tijdens behandeling ^a	0/182	1% (1/151)
Recidief ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Overige ^c	2% (3/182)	0/151

- Bij de meeste (85%) patiënten had een regime met sofosbuvir eerder gefaald.
- De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
- 'Overige' omvat patiënten met ontbrekende gegevens en patiënten die de behandeling staakten vóór virologische onderdrukking.

Klinisch onderzoek bij niet eerder met DAA's behandelde patiënten

Niet eerder met DAA's behandelde volwassenen met infectie met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 (POLARIS-2)

Tabel 12 geeft de SVR12 weer per HCV-genotype en virologisch resultaat voor het POLARIS-2-onderzoek.

Tabel 12: SVR12 per HCV-genotype en virologisch resultaat in onderzoek POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 weken (n = 501)	SOF/VEL 12 weken (n = 440)
SVR12 totaal^a	95% (477/501)	98% (432/440)
Genotype 1 ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
Genotype 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Genotype 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Genotype 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Genotype 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Genotype 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Genotype 5	94% (17/18)	0/0
Genotype 6	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>		
Virologisch falen tijdens behandeling	0/501	0/440
Recidief ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Overige ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* 23% van de patiënten ingeschreven in POLARIS-2 had een eerdere behandeling met een regime op basis van interferon gekregen.

- Twee patiënten met een onbepaald genotype in de SOF/VEL/VOX-groep bereikten SVR12.
- Twee patiënten hadden een ander genotype 1-subtype dan genotype 1a of genotype 1b; beide patiënten bereikten SVR12.
- De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
- 'Overige' omvat patiënten met ontbrekende gegevens en patiënten die de behandeling staakten vóór virologische suppressie.

Behandeling met Vosevi gedurende 8 weken in POLARIS-2 toonde niet aan niet inferieur te zijn aan behandeling met sofosbuvir/velpatasvir gedurende 12 weken, met een vooraf bepaalde marge van -5%. Het verschil in SVR12 was gebaseerd op een lagere respons bij patiënten met een infectie met HCV-genotype 1a en/of cirrose. Bij patiënten met genotype 1a zonder cirrose die gedurende 8 weken waren behandeld met Vosevi, werd de uitkomst beïnvloed door de volgende nulmetingsfactoren: *Body Mass Index* (BMI) ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV's, IL28B non-CC, HCV RNA ≥ 800.000 IE/ml. De SVR12 was 98% onder degenen met twee of minder factoren en 81% onder degenen met drie of vier factoren. Tabel 13 geeft de SVR12 weer per HCV-genotype per cirrosestatus voor het POLARIS-2-onderzoek.

Tabel 13: SVR12 per HCV-genotype en virologisch resultaat bij patiënten die Vosevi 8 weken kregen zonder cirrose of met cirrose in onderzoek POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 weken	
	Zonder cirrose (411/501)	Met cirrose (90/501)
SVR12 totaal^a	96% (395/411)	91% (82/90)
Genotype 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
Genotype 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
Genotype 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Genotype 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Genotype 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Genotype 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Genotype 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Genotype 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>		
Virologisch falen tijdens behandeling	0/411	0/90
Recidief ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Overige ^e	< 1% (2/411)	1% (1/90)

- Twee patiënten zonder cirrose met een onbepaald genotype in de SOF/VEL/VOX-groep bereikten SVR12.
- Eén patiënt zonder cirrose had een ander genotype 1-subtype dan genotype 1a of genotype 1b; de patiënt bereikte SVR12.
- SVR12 is 89% bij patiënten met genotype 1a ingeschreven in instellingen in de VS en 97% bij patiënten met genotype 1a ingeschreven in instellingen buiten de VS
- De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
- 'Overige' omvat patiënten met ontbrekende gegevens en patiënten die de behandeling staakten vóór virologische onderdrukking.

Niet eerder met DAA's behandelde volwassenen met een infectie met HCV-genotype 3 en gecompenseerde cirrose (POLARIS-3)

Tabel 14 geeft de SVR12 en het virologische resultaat voor het onderzoek POLARIS-3 weer.

Tabel 14: SVR12 en virologisch resultaat in onderzoek POLARIS-3 (HCV-genotype 3 met gecompenseerde cirrose)*

	SOF/VEL/VOX 8 weken (n = 110)	SOF/VEL 12 weken (n = 109)
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Resultaat voor patiënten zonder SVR</i>		
Virologisch falen tijdens behandeling	0/110	1% (1/109)
Recidief ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Overige ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* 29% van de patiënten ingeschreven in POLARIS-3 had een eerdere behandeling met een regime op basis van interferon gekregen.

- a. De noemer voor recidief is het aantal patiënten met HCV-RNA < LLOQ bij hun laatste evaluatie tijdens de behandeling.
b. 'Overige' omvat patiënten met ontbrekende gegevens en patiënten die de behandeling stakten vóór virologische onderdrukking.

Volwassenen die eerder werden behandeld met regimes die sofosbuvir/velpatasvir bevatten
Vosevi gedurende 12 weken werd geëvalueerd bij patiënten die eerder waren behandeld met een regime dat sofosbuvir/velpatasvir bevatte. De mediane tijd tot herbehandeling was 414 dagen (spreiding 198-1271). Van de 31 patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, was 74% (23/31) man, 81% (25/31) blank, 71% (22/31) had bij aanvang een *body mass index* (BMI) < 30 kg/m², 48% (15/31) had gecompenseerde cirrose, 58% (18/31) had eerder sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir gekregen, en 42% (13/31) had eerder sofosbuvir en velpatasvir gekregen. De meeste patiënten hadden een infectie met HCV-genotype 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) of genotype 3 (26% (8/31)). De SVR12 totaal was 100% (31/31).

Ouderen

Klinische onderzoeken met Vosevi omvatten 189 patiënten van 65 jaar en ouder (17% van het totale aantal patiënten in de klinische fase 2- en 3-onderzoeken). De responspercentages waargenomen voor patiënten ≥ 65 jaar oud waren vergelijkbaar met die voor patiënten < 65 jaar voor de verschillende behandelingsgroepen.

Pediatrie patiënten

De werkzaamheid van 8 weken behandeling met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bij pediatrie patiënten geïnfecteerd met HCV in de leeftijd van 12 jaar en ouder werd geëvalueerd in een open-label klinisch fase 2-onderzoek (onderzoek 1175) bij 21 niet eerder met DAA's behandelde patiënten.

Van de 21 behandelde patiënten was de mediane leeftijd 14 jaar (spreiding: 12-16); 62% van de patiënten was vrouw; 76% was wit, 5% was zwart en 10% was Aziatisch, 10% was Hispanic/Latino. Het gemiddelde gewicht was 54 kg (spreiding: 38-86 kg); de gemiddelde *body mass index* was 20,5 kg/m² (spreiding: 17-32 kg/m²); en 52% had HCV-RNA-niveaus bij aanvang van ≥ 800.000 IE/ml. De percentages patiënten met genotype 1, 2, 3 en 4 HCV waren 29%, 19%, 43% en 10%, en geen enkele patiënt had bekende cirrose. De meerderheid van de patiënten (76%) was geïnfecteerd door verticale overdracht. De SVR12 was in totaal 100%.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetische eigenschappen van sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir en voxilaprevir zijn beoordeeld bij gezonde volwassen proefpersonen en bij patiënten met chronische hepatitis C.

Sofosbuvir

Na orale toediening van Vosevi werd sofosbuvir snel geabsorbeerd; de mediane piekplasmaconcentratie werd 2 uur na toediening waargenomen. De mediane piekplasmaconcentratie van GS-331007 werd 4 uur na toediening waargenomen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV waren de gemiddelde AUC₀₋₂₄ en C_{max} bij steady-state voor sofosbuvir (n = 1.038) respectievelijk 1.665 ng•hr/ml en 678 ng/ml; de mediane AUC₀₋₂₄ en C_{max} voor GS-331007 (n = 1.593) waren respectievelijk 12.834 ng•hr/ml en 744 ng/ml. De AUC₀₋₂₄ en C_{max} van sofosbuvir en GS-331007 waren vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met HCV-infectie.

Velpatasvir

De mediane piekconcentraties van velpatasvir werden 4 uur na toediening waargenomen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV waren de gemiddelde AUC₀₋₂₄ en C_{max} voor velpatasvir (n = 1.595) respectievelijk 4.041 ng•hr/ml en 311 ng/ml. Ten opzichte van gezonde proefpersonen (n = 137) waren de AUC₀₋₂₄ en C_{max} voor velpatasvir respectievelijk 41% lager en 39% lager bij patiënten met een HCV-infectie.

Voxilaprevir

De mediane piekconcentraties van voxilaprevir werden 4 uur na toediening waargenomen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten geïnfecteerd met HCV waren de gemiddelde AUC₀₋₂₄ en C_{max} voor voxilaprevir (n = 1.591) respectievelijk 2.577 ng•hr/ml en 192 ng/ml. Ten opzichte van gezonde proefpersonen (n = 63) waren de AUC₀₋₂₄ en C_{max} voor voxilaprevir beide 260% hoger bij patiënten met een HCV-infectie.

Effecten van voedsel

Als Vosevi of de bestanddelen daarvan samen genomen werden toegediend met voedsel waren de AUC_{0-inf} en C_{max} van sofosbuvir respectievelijk 64% tot 144% en 9% tot 76% hoger; de AUC_{0-inf} en C_{max} van velpatasvir waren respectievelijk 40% tot 166% en 37% tot 187% hoger; en de AUC_{0-inf} en C_{max} van voxilaprevir waren respectievelijk 112% tot 435% en 147% tot 680% hoger. De AUC_{0-inf} van GS 331007 veranderde niet en de C_{max} was 19% tot 35% lager als Vosevi of de bestanddelen daarvan samen werden toegediend met voedsel.

Distributie

Sofosbuvir wordt voor ongeveer 61-65% gebonden aan humane plasma-eiwitten; de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 1 µg/ml tot 20 µg/ml. De eiwitbinding van GS-331007 was minimaal in humaan plasma. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir bij gezonde proefpersonen bedroeg de ratio van [¹⁴C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma ongeveer 0,7.

Velpatasvir wordt voor > 99% gebonden aan humane plasma-eiwitten; de binding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het bereik van 0,09 µg/ml tot 1,8 µg/ml. Na een enkelvoudige dosis van 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir bij gezonde proefpersonen bedroeg de ratio van [¹⁴C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma tussen de 0,5 en 0,7.

Voxilaprevir wordt voor ongeveer > 99% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Na een enkelvoudige dosis van 100 mg [¹⁴C]-voxilaprevir bij gezonde proefpersonen varieerde de ratio van [¹⁴C]-radioactiviteit in bloed tot die in plasma tussen de 0,5 en 0,8.

Biotransformatie

Sofosbuvir wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever waarbij het farmacologisch actieve nucleosideanaloog trifosfaat-GS-461203 wordt gevormd. De metabole activeringsroute betreft sequentiële hydrolyse van de carboxylestergroep, gekatalyseerd door humaan cathepsine A (CatA) of carboxylesterase 1 (CES1), en afsplitsen van fosforamidaat door 'histidine triad nucleotide-binding protein 1' (HINT1) gevolgd door fosforylering via de pyrimidinenucleotide-biosyntheseroute. Defosforylering resulteert in de vorming van nucleosidemetaboliet GS-331007 die niet efficiënt

gerefosforyleerd kan worden en *in vitro* geen anti-HCV-activiteit vertoont. Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir was GS-331007 verantwoordelijk voor ongeveer > 90% van de totale systemische blootstelling

Velpatasvir is hoofdzakelijk een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4 met een langzame omzetting. Na een enkelvoudige dosis van 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir was het onveranderde geneesmiddel grotendeels (> 98%) verantwoordelijk voor de radioactiviteit in plasma. Monogehydroxyleerd en gedemethyleerd velpatasvir waren de metabolieten die in humaan plasma werden geïdentificeerd. Onveranderd velpatasvir is de belangrijkste vorm die aanwezig is in feces.

Voxilaprevir is hoofdzakelijk een substraat van CYP3A4 met een langzame omzetting. Na een enkelvoudige dosis van 100 mg [¹⁴C]-voxilaprevir was het onveranderde geneesmiddel grotendeels (ongeveer 91%) verantwoordelijk voor de radioactiviteit in plasma. Gehydrolyseerd en gedehydrogeneerd voxilaprevir waren de belangrijkste metabolieten geïdentificeerd in humaan plasma. Onveranderd voxilaprevir is de belangrijkste vorm die aanwezig is in feces.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir werd gemiddeld meer dan 92% van de [¹⁴C]-radioactiviteit volledig teruggevonden, bestaande uit ongeveer 80%, 14% en 2,5% in respectievelijk urine, feces en uitgeademde lucht. Het grootste gedeelte van de dosis sofosbuvir die in de urine werd teruggevonden, bestond uit GS-331007 (78%), terwijl 3,5% werd teruggevonden in de vorm van sofosbuvir. Deze gegevens wijzen uit dat renale klaring de belangrijkste eliminatieroute is voor GS-331007. De mediane terminale halfwaardetijden van sofosbuvir en GS-331007 na toediening van Vosevi bedroegen respectievelijk 0,5 uur en 29 uur.

Na een enkelvoudige orale dosis van 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir werd gemiddeld meer dan 95% van de [¹⁴C]-radioactiviteit volledig teruggevonden, bestaande uit ongeveer 94% en 0,4% in respectievelijk de feces en de urine. Onveranderd velpatasvir was de belangrijkste vorm in de feces en maakte gemiddeld 77% van de toegediende dosis uit, gevolgd door monogehydroxyleerd velpatasvir (5,9%) en gedemethyleerd velpatasvir (3,0%). Deze gegevens wijzen uit dat uitscheiding in de gal van het onveranderde middel een belangrijke eliminatieroute voor velpatasvir was. De mediane terminale halfwaardetijd van velpatasvir na toediening van Vosevi bedroeg ongeveer 17 uur.

Na een enkelvoudige orale dosis van 100 mg [¹⁴C]-voxilaprevir werd gemiddeld 94% van de [¹⁴C]-radioactiviteit volledig teruggevonden, waarbij alle radioactiviteit werd gemeten in de feces, en geen in de urine. Onveranderd voxilaprevir was de belangrijkste vorm in de feces en maakte gemiddeld 40% van de toegediende dosis uit. Metabolieten van voxilaprevir die ook werden geïdentificeerd in de feces omvatten des-[methylcyclopropylsulfonamide]-voxilaprevir (22,1%), dat in de darmen wordt gevormd, dehydro-voxilaprevir (7,5%) en twee des-[methylcyclopropylsulfonamide]-oxy-voxilaprevir-metabolieten (5,4% en 3,9%). Excretie via de gal van het onveranderde geneesmiddel was de belangrijkste eliminatieroute voor voxilaprevir. De mediane terminale halfwaardetijd van voxilaprevir na toediening van Vosevi bedroeg ongeveer 33 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van sofosbuvir en GS-331007 neemt vrijwel dosisproportioneel toe in het dosisbereik van 200 mg tot 1.200 mg. De AUC van velpatasvir neemt meer dan evenredig toe bij 5 tot 50 mg, en minder dan evenredig bij 50 tot 450 mg, wat aangeeft dat de absorptie van velpatasvir beperkt wordt door de oplosbaarheid. De AUC van voxilaprevir (onderzocht onder niet-nuchtere omstandigheden) neemt meer dan dosis-evenredig toe in het dosisbereik van 100 tot 900 mg.

In-vitro-potentieel voor geneesmiddelinteracties met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir zijn substraten van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp en BCRP, GS-331007 daarentegen niet. Voxilaprevir, en velpatasvir in mindere mate, zijn ook substraten van OATP1B1 en OATP1B3. *In vitro* werd een langzame metabole turnover van velpatasvir door hoofdzakelijk CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en van voxilaprevir hoofdzakelijk door CYP3A4 waargenomen.

Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, het *multidrug resistance-associated protein 2* (MRP2), het galzouttransporterend eiwit (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 en het organisch kationtransporteiwit (OCT) 1, en GS-331007 is geen remmer van OAT1, OAT3, OCT2 en het *multidrug and toxin extrusion protein* (MATE) 1. Sofosbuvir en GS-331007 zijn geen remmers of inductoren van CYP- of uridineglucuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymen.

Velpatasvir is een remmer van de geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en OATP2B1, en zijn betrokkenheid bij geneesmiddelinteracties met deze transporteiwitten blijft voornamelijk beperkt tot het absorptieproces. In klinisch relevante concentraties is velpatasvir geen remmer van levertransporteiwitten BSEP, natriumtaurocholaatcotransporteiwit (NTCP), OATP1A2 of OCT1, renale transporteiwitten OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 of MATE1, of CYP- of UGT1A1-enzymen.

Voxilaprevir is een remmer van geneesmiddeltransporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1 en OATP1B3, en de rol van voxilaprevir bij geneesmiddeleninteracties met deze transporteiwitten is hoofdzakelijk beperkt tot het proces van absorptie. Bij klinisch relevante plasmaconcentraties is voxilaprevir geen remmer van de levertransporteiwitten OCT1, renale transporteiwitten OCT2, OAT1, OAT3 of '*multidrug and toxin extrusion protein*' (MATE) 1, of CYP- of uridineglucuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Ras en geslacht

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen ten gevolge van ras of geslacht vastgesteld voor sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir of voxilaprevir.

Ouderen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een HCV-infectie bleek dat binnen het geanalyseerde leeftijdsbereik (18 tot 85 jaar) de leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir of voxilaprevir. Bij de 13 patiënten in de leeftijd tussen 75 tot en met 84 jaar met beschikbare farmacokinetische gegevens was de gemiddelde blootstelling aan voxilaprevir 93% hoger dan de gemiddelde blootstelling die werd waargenomen bij patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 64 jaar.

Nierfunctiestoornis

In tabel 15 wordt een samenvatting gegeven van het effect van verschillende gradaties van nierfunctiestoornis (NFS) op de blootstelling aan de bestanddelen van Vosevi ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie, zoals beschreven in de onderstaande tekst.

Tabel 15: Effect van verschillende gradaties van nierfunctiestoornis op de blootstelling (AUC) aan SOF, GS - 331007, velpatasvir en voxilaprevir ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie

	HCV-negatieve patiënten					HCV-geïnfecteerde patiënten	
	Lichte NFS (eGFR ≥ 50 en < 80 ml/min/1,73 m ²)	Matig-ernstige NFS (eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m ²)	Ernstige NFS (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD die dialyse vereist		Ernstige NFS (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD die dialyse vereist
				Toege-diend 1 u vóór dialyse	Toege-diend 1 u na dialyse		
Sofosbuvir	1,6 maal \uparrow	2,1 maal \uparrow	2,7 maal \uparrow	1,3 maal \uparrow	1,6 maal \uparrow	~2 maal \uparrow	1,8 maal \uparrow
GS-331007	1,6 maal \uparrow	1,9 maal \uparrow	5,5 maal \uparrow	≥ 10 maal \uparrow	≥ 20 maal \uparrow	~7 maal \uparrow	18 maal \uparrow
Velpatasvir	-	-	1,5 maal \uparrow	-	-	-	1,4 maal \uparrow
Voxilaprevir	-	-	1,7 maal \uparrow	-	-	-	-

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een lichte (eGFR ≥ 50 en < 80 ml/min/1,73 m²), matig-ernstige (eGFR ≥ 30 en < 50 ml/min/1,73 m²), ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten met ESRD die hemodialyse vereist ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 wordt op doeltreffende wijze verwijderd door hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 53%. Na een enkelvoudige dosis van 400 mg sofosbuvir verwijderde een hemodialyse van 4 uur 18% van de toegediende dosis.

Bij met HCV geïnfecteerde volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die werden behandeld met sofosbuvir 200 mg met ribavirine (n = 10) of sofosbuvir 400 mg met ribavirine (n = 10) gedurende 24 weken of ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) gedurende 12 weken kwam de farmacokinetiek van sofosbuvir en GS-331007 overeen met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetiek van velpatasvir werd met een enkelvoudige dosis van 100 mg velpatasvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min volgens Cockcroft-Gault). Voxilaprevir wordt niet renaal geëlimineerd.

Daarnaast werd de farmacokinetiek van voxilaprevir onderzocht met een enkelvoudige dosis van 100 mg voxilaprevir bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min volgens Cockcroft-Gault). De farmacokinetiek van voxilaprevir is niet onderzocht bij patiënten met ESRD die dialyse vereist (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van sofosbuvir, GS-331007 en velpatasvir is onderzocht bij HCV-geïnfecteerde patiënten met ESRD die dialyse vereist, die werden behandeld met eenmaal daags sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg gedurende 12 weken en vergeleken met patiënten zonder nierfunctiestoornis in de fase 2/3-onderzoeken met sofosbuvir/velpatasvir.

Hoewel blootstelling aan de vaste dosiscombinatie sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir en voxilaprevir niet rechtstreeks is beoordeeld bij HCV-geïnfecteerde volwassen patiënten met ESRD die dialyse vereist na toediening van Vosevi, is te verwachten dat de blootstelling aan sofosbuvir, GS-331007 en velpatasvir vergelijkbaar is met de waargenomen blootstelling na toediening van sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg bij HCV-geïnfecteerde patiënten met ESRD die dialyse vereist.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van sofosbuvir werd onderzocht na toediening van 400 mg sofosbuvir gedurende 7 dagen bij met HCV geïnfecteerde volwassen patiënten en een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie was de AUC₀₋₂₄ van sofosbuvir respectievelijk 126% en 143% hoger bij patiënten met een matig-

ernstige en ernstige leverfunctiestoornis, terwijl de AUC_{0-24} van GS-331007 respectievelijk 18% en 9% hoger was. Een farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten met een HCV-infectie wees uit dat cirrose (CPT-klasse A) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan sofosbuvir en GS-331007.

De farmacokinetiek van velpatasvir werd met een enkelvoudige dosis van 100 mg velpatasvir onderzocht bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). De plasmablootstelling (AUC_{inf}) aan velpatasvir was vergelijkbaar bij patiënten met een matig-ernstige leverfunctiestoornis, een ernstige leverfunctiestoornis en bij controlepatiënten met een normale leverfunctie. Een farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten met een HCV-infectie wees uit dat cirrose (CPT-klasse A) geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan velpatasvir.

De farmacokinetiek van voxilaprevir werd onderzocht met een enkelvoudige dosis van 100 mg voxilaprevir bij HCV-negatieve volwassen patiënten met een matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis (CPT-klasse B en C). Ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie was de AUC_{inf} van voxilaprevir 299% en 500% hoger bij patiënten met een respectievelijk matig-ernstige en ernstige leverfunctiestoornis. De ongebonden fractie van voxilaprevir was ongeveer 2-voudig hoger bij ernstige leverfunctiestoornis, vergeleken met matig-ernstige leverfunctiestoornis of normale leverfunctie. Een farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten met een HCV-infectie wees uit dat patiënten met cirrose (CPT-klasse A) een 73% grotere blootstelling aan voxilaprevir hadden dan patiënten zonder cirrose (zie rubriek 4.2).

Lichaamsgewicht

Volgens een farmacokinetische populatieanalyse had het lichaamsgewicht bij volwassenen geen klinisch significant effect op de blootstelling aan sofosbuvir, velpatasvir of voxilaprevir.

Pediatrische patiënten

Blootstellingen aan sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir en voxilaprevir bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die eenmaal daags orale doses sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir van 400 mg/100 mg/100 mg kregen, waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

De farmacokinetiek van Vosevi bij pediatrische patiënten in de leeftijd van jonger dan 12 jaar en met een gewicht van minder dan 30 kg is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sofosbuvir

Sofosbuvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij muizen. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met sofosbuvir naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten vertoonde sofosbuvir geen bijwerkingen met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen.

Sofosbuvir was niet carcinogeen in de twee jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen en ratten bij blootstelling aan GS-331007 tot respectievelijk 17 en 10 keer hoger dan de blootstelling bij de mens.

Velpatasvir

Velpatasvir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Velpatasvir was niet carcinogeen in het onderzoek van 26 weken met transgene muizen en 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten, met blootstellingen tot respectievelijk 67 en 5 keer hoger dan de blootstelling bij de mens.

Velpatasvir had geen nadelige effecten op het paren en de vruchtbaarheid. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met velpatasvir naar ontwikkelingstoxiciteit bij muizen en ratten bij AUC-blootstellingen respectievelijk ongeveer 23- en 4-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis. Bij konijnen waren echter aanwijzingen voor een mogelijk teratogeen effect waarbij een toename in het totale aantal orgaanmisvormingen werd waargenomen bij blootgestelde dieren bij AUC-blootstellingen tot 0,5-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen dosis. De relevantie voor de mens van deze bevinding is niet bekend. In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten vertoonde velpatasvir geen bijwerkingen met betrekking tot het gedrag, de reproductie of de ontwikkeling van nakomelingen bij AUC-blootstellingen ongeveer 3-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis.

Voxilaprevir

Voxilaprevir was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest bij ratten.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd voor voxilaprevir.

Voxilaprevir had geen ongewenste effecten op het paren en de vruchtbaarheid. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken met voxilaprevir naar ontwikkelingstoxiciteit bij muizen en ratten bij AUC-blootstellingen respectievelijk ongeveer 141- en 4-voudig hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis. Voxilaprevir had geen ongewenste effecten op het gedrag, de voortplanting of ontwikkeling van de nakomelingen in het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, bij AUC-blootstellingen tot ongeveer 238 keer hoger dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Colloïdale watervrije silica
Copovidon
Croscarmellose-natrium (E468)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose (E460)

Filmomhulling

Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Macrogol (E1521)
Polyvinylalcohol (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat de temperatuur betreft. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 28 filmomhulde tabletten, en een polyester spiraal en een silicagel desiccans.

Verpakkingsgrootte: doos met 1 fles met 28 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2017
Datum van laatste verlenging: 29 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKETTERING VAN FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmomhulde tabletten
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir en 100 mg voxilaprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1223/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletten [Alleen buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKETTERING VAN FLES EN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir en 50 mg voxilaprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Raadpleeg de bijsluiter voor meer informatie. [Alleen buitenverpakking]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1223/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletten [Alleen buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmomhulde tabletten
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vosevi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Als Vosevi aan uw kind is voorgeschreven, is alle informatie in deze bijsluiter aan uw kind gericht (lees in dit geval “uw kind” in plaats van “u”).

1. Wat is Vosevi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vosevi is een geneesmiddel dat de werkzame stoffen sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir in een enkele tablet bevat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van een chronische (langdurige) virusinfectie van de lever genaamd hepatitis C bij patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder en met een gewicht van ten minste 30 kg.

De werkzame stoffen in dit geneesmiddel werken samen door drie verschillende eiwitten te blokkeren die het hepatitis C-virus nodig heeft om te groeien en zichzelf te vermenigvuldigen, waardoor de infectie uit het lichaam kan worden verwijderd.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit op u van toepassing is, **neem Vosevi dan niet in en licht onmiddellijk uw arts in.**

- **U neemt op dit moment een van de volgende geneesmiddelen in:**
 - **rifampicine** en **rifabutine** (antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
 - **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*) (een kruidengeneesmiddel gebruikt voor de behandeling van depressie);
 - **carbamazepine**, **fenobarbital** en **fenytoïne** (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);

- **rosuvastatine** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte in het bloed of voor het verkleinen van het risico van bepaalde hart- en vaatandoeningen);
- **dabigatranetexilaat** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen);
- **ethinylestradiol** bevattende geneesmiddelen, inclusief vele anticonceptiemiddelen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts als u:

- **andere leverproblemen heeft** dan hepatitis C, bijvoorbeeld
 - **als u** momenteel een infectie met het **hepatitis B-virus heeft** of in het verleden **heeft gehad**, omdat uw arts u dan mogelijk nauwlettender wil controleren;
 - **als bij u een levertransplantatie is uitgevoerd**.
- **in behandeling bent voor een humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie**, omdat uw arts u dan mogelijk nauwlettender wil controleren.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Vosevi inneemt als:

- u op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (heeft) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag, omdat dit kan leiden tot een levensbedreigende vertraging van uw hartslag. Uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel heeft gebruikt. Als behandeling met Vosevi vereist is, kan bijkomende hartmonitoring vereist zijn.
- u diabetes hebt. Na start van de behandeling met Vosevi moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesgeneesmiddelen worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Vosevi een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u momenteel geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt of in de afgelopen maanden heeft gebruikt, en tijdens de behandeling last krijgt van:

- langzame of onregelmatige hartslag, of hartritmestoornissen;
- kortademigheid of verergering van bestaande kortademigheid;
- pijn op de borst;
- een licht gevoel in het hoofd;
- hartkloppingen;
- bijna flauwvallen of flauwvallen.

Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met Vosevi. Dit gebeurt omdat:

- uw arts dan kan bepalen of u Vosevi moet gebruiken en hoelang;
- uw arts dan kan bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u geen hepatitis C-virus meer heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar en met een gewicht van minder dan 30 kg. Het gebruik van Vosevi bij deze patiënten is nog niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Vosevi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Enkele geneesmiddelen mag u niet samen met Vosevi innemen. Als u Vosevi gebruikt met een van deze geneesmiddelen, kunnen uw medicijnen niet meer goed werken of verergeren bijwerkingen:

- **rifampicine** en **rifabutine** (antibiotica die worden gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*) (een kruidengeneesmiddel gebruikt voor de behandeling van depressie);
- **carbamazepine**, **fenobarbital** en **fenytoïne** (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);
- **rosuvastatine** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte in het bloed of voor het verkleinen van het risico van bepaalde hart- en vaatandoeningen);
- **dabigatranetexilaat** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen);
- **ethinylestradiol** bevattende geneesmiddelen, inclusief vele anticonceptiemiddelen.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de onderstaande geneesmiddelen inneemt:

- **amiodaron**, gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag;
- **rifapentine** (een antibioticum gebruikt voor de behandeling van infecties, waaronder tuberculose);
- **oxcarbazepine** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie en het voorkomen van toevallen);
- **tenofoviridisoproxilfumaraat**, of een geneesmiddel dat tenofoviridisoproxilfumaraat bevat, gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie;
- **atazanavir**, **efavirenz** of **lopinavir**, gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie;
- **digoxine**, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen;
- **modafinil**, gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen;
- **atorvastatine**, **pravastatine** of **andere statines**, gebruikt voor de behandeling van hoog cholesterol;
- **ciclosporine**, gebruikt voor onderdrukking van het immuunsysteem.

Inname van Vosevi met een van deze middelen kan ertoe leiden dat uw geneesmiddelen niet goed werken of dat bijwerkingen verergeren. Het is mogelijk dat uw arts u een ander geneesmiddel moet geven of de dosis moet aanpassen van de geneesmiddelen die u inneemt.

- **Vraag advies aan een arts of apotheker** als u geneesmiddelen inneemt die worden gebruikt voor de behandeling van **maagzweren, brandend maagzuur of zure reflux** aangezien ze de hoeveelheid velpatasvir in uw bloed kunnen verlagen. Deze geneesmiddelen omvatten:
 - maagzuurremmers (zoals aluminium-/magnesiumhydroxide of calciumcarbonaat). Deze moeten ten minste 4 uur vóór of 4 uur na Vosevi worden ingenomen;
 - protonpompremmers (zoals omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol en esomeprazol). Als u hoge doses van deze geneesmiddelen nodig heeft, kan uw arts u een ander geneesmiddel in de plaats geven, of de dosis van het geneesmiddel dat u neemt aanpassen;
 - H₂-receptorantagonisten (zoals famotidine, cimetidine, nizatidine of ranitidine). Als u hoge doses van deze geneesmiddelen nodig heeft, is het mogelijk dat uw arts u in plaats daarvan een ander geneesmiddel geeft of de dosis aanpast van het geneesmiddel dat u inneemt.

Deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat de hoeveelheid Vosevi in uw bloed afneemt. Als u een van deze geneesmiddelen inneemt, zal uw arts u ofwel een ander geneesmiddel geven voor maagzweren, brandend maagzuur of zure reflux, of aanbevelen hoe en wanneer u dat geneesmiddel moet innemen.

- **Vraag advies aan een dokter of apotheker** als u **warfarine of andere vergelijkbare geneesmiddelen** neemt, aangeduid als vitamine K-antagonisten, die worden gebruikt om het bloed dunner te maken. Mogelijk moet uw arts de frequentie van uw bloedonderzoeken verhogen om te controleren hoe goed uw bloed stolt.
- Uw leverfunctie kan door de behandeling van hepatitis C veranderen en daardoor invloed hebben op andere geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen die worden gebruikt voor het onderdrukken van uw immuunsysteem enz.). Mogelijk dient uw arts deze andere geneesmiddelen die u gebruikt nauwlettend te controleren en aanpassingen te maken nadat de behandeling met Vosevi is gestart.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Vosevi wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. De effecten van Vosevi tijdens de zwangerschap zijn niet bekend.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Vosevi. Een aantal van de werkzame stoffen van Vosevi kan in de moedermelk worden uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vosevi zou geen invloed moeten hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te gebruiken.

Vosevi bevat lactose

Neem contact op met uw arts als u lactose niet verdraagt of andere suikers niet verdraagt. Vosevi bevat lactosemonohydraat. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Vosevi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering Vosevi is **één 400 mg/100 mg/100 mg tablet of twee 200 mg/50 mg/50 mg tabletten, eenmaal daags gedurende 8 of 12 weken.**

Neem Vosevi in zoals uw arts u heeft gezegd.

Slik de tablet(ten) in zijn geheel in, met voedsel. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door, want hij smaakt heel bitter.

Nierproblemen

Vertel het uw arts als u **nierproblemen heeft** of als u **nierdialyse** ondergaat, aangezien Vosevi niet volledig is getest bij patiënten met ernstige nierproblemen.

Leverproblemen

Vosevi mag niet worden gebruikt als u matige of ernstige leverproblemen heeft.

Als u een maagzuurremmer inneemt, neem deze dan ten minste 4 uur vóór of ten minste 4 uur na Vosevi in.

Als u overgeeft na het innemen van Vosevi, kan dit invloed hebben op de hoeveelheid Vosevi in uw bloed. Dit kan ertoe leiden dat Vosevi minder goed werkt.

- Als u **binnen 4 uur na** het innemen van Vosevi overgeeft, neem dan een nieuwe dosis in.
- Als u **meer dan 4 uur na** het innemen van Vosevi heeft overgegeven, hoeft u geen nieuwe dosis in te nemen tot aan de volgende geplande dosis.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, heeft u mogelijk een hoger risico op bijwerkingen met dit geneesmiddel (*zie rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen*).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp voor advies. Houd de fles met tabletten bij de hand, zodat u gemakkelijk kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen, ga dan na hoe lang het geleden is dat u Vosevi voor het laatst heeft ingenomen:

- **Als u dit ontdekt binnen 18 uur** na het tijdstip waarop u Vosevi gewoonlijk inneemt, moet u de gemiste dosis zo spoedig mogelijk innemen. Neem daarna de volgende dosis op het voor u gebruikelijke tijdstip.
- **Als er 18 uur of langer is verstreken** na het tijdstip waarop u Vosevi gewoonlijk inneemt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis in (twee doses kort na elkaar) om een vergeten dosis in te halen.

Stop niet met het innemen van Vosevi

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen. Het is erg belangrijk dat u de behandelingskuur volledig afmaakt, want zo kan het geneesmiddel uw infectie met het hepatitis C-virus het best bestrijden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

U moet stoppen met het innemen van Vosevi en onmiddellijk medische hulp inroepen als u een van de volgende klachten krijgt:

- zwelling van gezicht, lippen, tong of keel (angio-oedeem) *(een bijwerking die soms voorkomt - kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)*
- een uitgebreide ernstige huiduitslag met afschilferen van de huid, wat gepaard kan gaan met koorts, griepachtige klachten, blaren in de mond, ogen en/of geslachtsdelen (Stevens-Johnson-syndroom) *(de frequentie van de bijwerking is niet bekend)*

Overige bijwerkingen die kunnen optreden

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn
- diarree
- misselijkheid (nausea)

Vaak voorkomende bijwerkingen

(kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- buikpijn
- verminderde eetlust
- braken
- spierpijn (myalgie)
- afwijking in een laboratoriumtest van de leverfunctie (totaal bilirubine)
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen

(kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- spierspasmen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat de temperatuur betreft. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles goed gesloten houden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir en 100 mg voxilaprevir of 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir en 50 mg voxilaprevir.
- De andere stoffen in dit middel zijn
Tabletkern:
Colloïdale watervrije silica, copovidon, croscarmellose-natrium (E468) (zie rubriek 2 van deze bijsluiter), lactosemonohydraat (zie rubriek 2 van deze bijsluiter), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose (E460)

Filmomhulling:
Zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), macrogol (E1521), polyvinylalcohol (E1203), talk (E553b), titaandioxide (E171)

Hoe ziet Vosevi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmomhulde tabletten zijn beige, capsulevormige tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “3” gegraveerd. De tablet is 20 mm lang en 10 mm breed.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten zijn beige, ovaalvormige tabletten met aan de ene kant “GSI” en aan de andere kant “SVV” gegraveerd. De tablet is 15 mm lang en 8 mm breed.

De tabletten zijn verpakt in plastic flessen met kindveilige doppen. Elke fles bevat een silicagel desiccans (droogmiddel), dat in de fles moet blijven om uw tabletten te helpen beschermen. Het silicagel desiccans zit in een apart sachet of cilindertje en mag niet worden ingeslikt.

De volgende verpakkingsgrootte is verkrijgbaar voor zowel 400 mg/100 mg/100 mg als 200 mg/50 mg/50 mg filmomhulde tabletten:

- dozen met 1 fles met 28 filmomhulde tabletten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over het niet-interventionele opgelegde definitieve PASS-studierapport voor het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en), heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De observationele studie en de systematische beoordeling/meta-analyse vertoonden geen verhoogd risico van het heroptreden van hepatocellulair carcinoom bij patiënten die werden behandeld met direct werkende antivirale middelen. De verplichting van de DAA-PASS-studie wordt als nagekomen beschouwd en de respectievelijke producten moeten worden verwijderd van de lijst van geneesmiddelen die onder aanvullende monitoring staan.

Met het oog op beschikbare gegevens met betrekking tot het definitieve PASS-studierapport, beoordeelde het PRAC derhalve dat de veranderingen aan de productinformatie gerechtvaardigd waren.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie voor het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP is van mening dat de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) moeten gewijzigd worden.