

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir og 100 mg voksilaprevir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 111 mg laktose (som monohydrat).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir og 50 mg voksilaprevir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 55 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

Beige, kapselformede, filmdrasjerte tabletter som måler 10 mm x 20 mm, med "GSI" gravert på den ene siden og "3" på den andre siden.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte

Beige, ovale, filmdrasjerte tabletter som måler 8 mm x 15 mm, med "GSI" gravert på den ene siden og "SVV" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Vosevi er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Vosevi skal igangsettes og overvåkes av en lege med erfaring innen håndtering av pasienter med HCV-infeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av Vosevi for pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg er én 400 mg/100 mg/100 mg tablett eller to 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, tatt oralt, én gang daglig med mat (se pkt. 5.2)

Den anbefalte behandlingsvarigheten som gjelder alle HCV-genotyper er vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet for Vosevi for alle HCV-genotyper hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg

Pasientpopulasjon	Behandling og varighet
DAA-naive pasienter uten cirrhose	8 uker
DAA-naive pasienter med kompensert cirrhose	12 uker 8 uker kan vurderes hos genotype 3-infiserte pasienter (se pkt. 5.1)
DAA-erfarne pasienter* uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	12 uker

DAA: direktevirkende antivirale legemidler

* I kliniske studier har DAA-erfarne pasienter blitt gitt kombinasjonsbehandling som inneholder noen av de følgende: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir (administrert sammen med sofosbuvir og velpatasvir i mindre enn 12 uker).

Glemt dose

Hvis det glemmes en dose med Vosevi og det er innen 18 timer etter normal tid, skal pasienter instrueres om å ta tablett(e) så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Hvis det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten instrueres om å vente og ta neste dose med Vosevi til vanlig tid. Pasienter skal instrueres om ikke å ta dobbelt dose med Vosevi.

Pasienter bør få instruksjoner om at dersom oppkast forekommer innen 4 timer etter dosering, skal en ny dose med Vosevi tas. Dersom oppkast forekommer mer enn 4 timer etter dosering, trengs det ikke noen ekstra dose med Vosevi (se pkt. 5.1).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Vosevi er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Vosevi har ikke blitt undersøkt hos pasienter med ESRD som trenger dialyse. Vosevi kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsalternativer er tilgjengelige (se pkt. 4.4, 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Vosevi er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klasse A). Vosevi er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vosevi hos barn under 12 år og som veier mindre enn 30 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasienten bør instrueres om å svelge tablett(e) hel(e), med mat (se pkt. 5.2). På grunn av den bitre smaken anbefales det at den filmdrasjerte tablett(e) ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Legemidler som er potente P-glykoprotein (P-gp)-induktorer og/eller potente cytokrom P450 (CYP)-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin og johannesurt) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av rosuvastatin eller dabigatraneteksilat (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk med legemidler som inneholder etinyløstradiol, for eksempel kombinerte orale prevensjonsmidler eller preventive vaginalringer (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk

Det er rapportert livstruende tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron. Bradykardi har som regel oppstått innen timer eller dager, men det er observert tilfeller etter lengre tid, opp til to uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron bør kun brukes hos pasienter som behandles med Vosevi når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det å la pasienten gjennomgå hjerteovervåking i kliniske omgivelser i de første 48 timene av samtidig administrasjon. Deretter bør hjertefrekvensen overvåkes daglig poliklinisk eller på egenhånd i minst de første to ukene av behandlingen.

På grunn av den lange halveringstiden til amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med Vosevi, gjennomgå hjerteovervåking som beskrevet ovenfor.

Alle pasienter som bruker, eller nylig har brukt, amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Koinfeksjon med HCV/HBV

Det foreligger ingen data om bruk av Vosevi hos pasienter med HCV/hepatitt B-virus (HBV)-koinfeksjon. Tilfeller av HBV-reakivering, noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler (DAA). HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HCV/HBV-koinfiserede pasienter har risiko for HBV-reakivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Nedsatt nyrefunksjon

Data vedrørende sikkerheten er begrenset hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 30 ml/minutt/1,73 m²) og ESRD som trenger hemodialyse. Vosevi kan brukes hos disse pasientene uten dosejustering når ingen andre relevante behandlingsoalternativer er tilgjengelige (se pkt 4.8, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Vosevi for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (CPT klasse A). Vosevi anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C) (se pkt. 5.2).

Levertransplanterte pasienter

Sikkerhet og effekt av Vosevi ved behandling av HCV-infeksjon hos levertransplanterte pasienter er ikke vurdert. Behandling med Vosevi i henhold til anbefalt dosering (se pkt. 4.2) skal vurderes ut fra potensielle fordeler og risiko for hver enkelt pasient.

Bruk sammen med moderate P-gp- og moderate CYP-induktorer

Legemidler som er moderate P-gp-induktorer og/eller moderate CYP-induktorer (f.eks. efavirenz, modafinil, okskarbazepin eller rifapentin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, velpatasvir og/eller voksilaprevir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Vosevi. Samtidig administrasjon av slike legemidler og Vosevi anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Bruk sammen med sterke OATP1B-hemmere

Legemidler som er sterke OATP1B-hemmere (f.eks. ciklosporin) kan gi kraftig økte plasmakonsentrasjoner av voksilaprevir. Sikkerheten av denne kombinasjonen er ikke fastslått. Samtidig administrasjon av sterke OATP1B-hemmere og Vosevi anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Bruk sammen med visse antiretrovirale regimer mot HIV

Vosevi er vist å øke eksponeringen for tenofovir når det brukes sammen med et HIV-regime som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Sikkerheten til tenofovirdisoproksilfumarat ved bruk sammen med Vosevi og en farmakokinetisk forsterker har ikke blitt fastslått. De potensielle risikoene og fordelene tilknyttet administrasjon av Vosevi sammen med kombinasjonstabletten med fast dose som inneholder elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller tenofovirdisoproksilfumarat gitt sammen med en forsterket HIV-proteasehemmer (f.eks. darunavir) skal vurderes, spesielt hos pasienter med økt risiko for nedsatt nyrefunksjon. Pasienter som får Vosevi samtidig med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller med tenofovirdisoproksilfumarat og en forsterket HIV-proteasehemmer, skal overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovir. Se preparatomtalen for tenofovirdisoproksilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat for anbefalinger om nyreovervåkning.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C (DAA). Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler (DAA).

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom Vosevi inneholder sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir, vil alle interaksjoner som har blitt identifisert med disse virkestoffene individuelt, kunne forekomme med Vosevi.

Farmakoninetiske interaksjoner

Potensial for at Vosevi påvirker andre legemidler

Velpatasvir og voksilaprevir er hemmere av legemiddeltransportørene P-gp, brystkreftresistensprotein (BCRP), organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samtidig administrasjon av Vosevi og legemidler som er substrater for disse transportørene kan øke eksponeringen av slike legemidler. Legemidler som er sensitive substrater for disse transportørene, hvor økte plasmanivåer er forbundet med alvorlige hendelser, er kontraindisert (se tabell 2). Dabigatraneteksilat (P-gp-substrat) og rosuvastatin (OATP1B- og BCRP-substrat) er kontraindisert (se pkt. 4.3 og tabell 2).

Potensial for at andre legemidler påvirker Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir er substrater for legemiddeltransportørene P-gp og BCRP. Velpatasvir og voksilaprevir er substrater for legemiddeltransportørene OATP1B1 og OATP1B3. Langsom metabolisme av velpatasvir primært forårsaket av CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 og av voksilaprevir primært av CYP3A4, ble observert *in vitro*.

Legemidler som kan redusere plasmaeksponeringen av Vosevi

Legemidler som er sterke induktorer av P-gp og/eller sterke induktorer av CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin og johannesurt), kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, velpatasvir og/eller voksilaprevir, og dette fører til redusert terapeutisk effekt av Vosevi. Bruk av slike legemidler sammen med Vosevi er kontraindisert (se pkt. 4.3 og tabell 2).

Legemidler som er moderate P-gp-induktorer og/eller moderate CYP-induktorer (f.eks. efavirenz, modafinil, okskarbazepin eller rifapentin), kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, velpatasvir og/eller voksilaprevir, noe som fører til redusert terapeutisk effekt av Vosevi. Samtidig administrasjon av slike legemidler og Vosevi anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabell 2).

Legemidler som kan øke plasmaeksponeringen av Vosevi

Samtidig administrasjon med legemidler som hemmer P-gp eller BCRP kan øke plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir. Legemidler som hemmer OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4 kan øke plasmakonsentrasjonen av velpatasvir eller voksilaprevir. Bruk av sterke hemmere av OATP1B (f.eks. ciklosporin) sammen med Vosevi anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabell 2). Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner med Vosevi mediert av P-gp-, BCRP- og CYP-hemmere forventes ikke. Vosevi kan administreres samtidig med P-gp-, BCRP- og CYP-hemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med Vosevi, er nøye overvåking av INR (International Normalised Ratio) anbefalt.

Virkning av DAA-behandling på legemidler som metaboliseres via leveren

Farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via leveren (f.eks. immunsuppressiva som kalsineurinhemmere), kan bli påvirket av endringer i leverfunksjonen under DAA-behandling, relatert til clearance av HCV.

Pasienter som blir behandlet med legemidler som inneholder etinyløstradiol

Samtidig bruk av legemidler som inneholder etinyløstradiol kan øke risikoen for økning av alanin aminotransferase (ALAT) og er kontraindisert (se pkt. 4.3 og tabell 2).

Interaksjoner mellom Vosevi og andre legemidler

Tabell 2 gir en liste over etablerte eller potensielt klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner (hvor 90 % konfidensintervall [KI] av det geometriske gjennomsnittets minste kvadratforhold [GLSM, geometric least-squares mean] var innenfor “↔”, over “↑” eller under “↓” det forhåndsbestemte interaksjonsområdet). Legemiddelinteraksjonene som beskrives, er basert på studier utført med enten sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, dets komponenter (sofosbuvir, velpatasvir og/eller voksilaprevir), eller er forutsagte legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med Vosevi. Tabellen er ikke altomfattende.

Tabell 2: Interaksjoner mellom Vosevi og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
SYREREDUSERENDE MIDLER					
<i>Antacida</i>					
F.eks. aluminium- eller magnesiumhydroksid; kalsiumkarbonat (Økt gastrisk pH reduserer oppløseligheten til velpatasvir)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Det anbefales å skille administrasjon av antacid og Vosevi med 4 timer.

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>H₂-reseptorantagonister</i>					
Famotidin (40 mg enkeltdose) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkeltdose) ^c Famotidin dosert samtidig med Vosevi Cimetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (Økt gastrisk pH reduserer oppløseligheten til velpatasvir)	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -reseptorantagonister kan administreres samtidig med eller forskjøvet fra Vosevi i en dose som ikke overskrider doser tilsvarende famotidin 40 mg to ganger daglig.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg enkeltdose) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkeltdose) ^c Famotidin dosert 12 timer før Vosevi (Økt gastrisk pH reduserer oppløseligheten til velpatasvir)	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voksilaprevir	↔	↔		
<i>Protonpumpehemmere</i>					
Omeprazol (20 mg én gang daglig) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkeltdose) ^c Omeprazol dosert 2 timer før Vosevi Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Økt gastrisk pH reduserer velpatasvirs oppløselighet)	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		Protonpumpehemmere kan administreres sammen med Vosevi i en dose som ikke overskrider doser tilsvarende omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voksilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg én gang daglig) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkeltdose) ^c Omeprazol dosert 4 timer etter Vosevi (Økt gastrisk pH reduserer velpatasvirs oppløselighet)	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voksilaprevir	↔	↔		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Effekt på konsentrasjon av amiodaron, voksilaprevir, velpatasvir og sofosbuvir er ikke kjent.				Samtidig administrasjon av amiodaron og regimer med sofosbuvir kan forårsake alvorlig symptomatisk bradykardi. Brukes kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking er anbefalt hvis dette legemidlet gis samtidig med Vosevi (se pkt. 4.4 og 4.8).
Digoksin	Interaksjon kun studert med velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voksilaprevir				Samtidig administrasjon av Vosevi og digoksin kan øke konsentrasjonen av digoksin. Det må utvises forsiktighet, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon av digoksin anbefales.
Digoksin (0,25 mg enkeltdose) ^e + velpatasvir (100 mg enkeltdose) (Hemming av P-gp)	Effekt på eksponering av velpatasvir ikke studert <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observert:</i> Digoxin				
		↑ 1,88 (1,71, 2,08)	↑ 1,34 (1,13, 1,60)		
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatraneteksilat (75 mg enkeltdose) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkeltdose) + voksilaprevir (100 mg enkeltdose) ^f (Hemming av P-gp)	Effekt på konsentrasjoner av sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir er ikke studert <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir <i>Observert:</i> Dabigatran				Vosevi er kontraindisert sammen med dabigatraneteksilat (se pkt. 4.3).
		↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Edoksaban (Hemming av OATP1B1)	Interaksjon ikke studert <i>Forventet:</i> ↑ Edoksaban (aktiv metabolitt) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Samtidig administrasjon av Vosevi og edoksaban er ikke anbefalt. Hvis bruk av en direkte Xa-hemmer anses nødvendig, kan apiksaban eller rivaroksaban vurderes.
Vitamin K-antagonister (Endringer i leverfunksjonen ved behandling med Vosevi).	Interaksjon ikke studert				Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister når Vosevi administreres samtidig.

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIKNVULSIVA					
Fenytoin Fenobarbital (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Vosevi er kontraindisert sammen med fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.3).
Karbamazepin (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Vosevi er kontraindisert sammen med karbamazepin (se pkt. 4.3).
	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol (Hemming av P-gp og CYP3A)	Interaksjon bare studert med velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voksilaprevir				Ingen dosejustering av Vosevi eller ketokonazol er nødvendig.
Ketokonazol (200 mg to ganger daglig) + velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^f	Effekt på eksponering av ketokonazol ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Ketokonazol				
Itrakonazol ^d Posakonazol ^d Isavukonazol ^d (Hemming av P-gp og CYP3A)	<i>Observert:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Vorikonazol (Hemming av CYP3A)	Interaksjon bare studert med voksilaprevir. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Ingen dosejustering av Vosevi eller vorikonazol er nødvendig.
Vorikonazol (200 mg to ganger daglig) + voksilaprevir (100 mg enkeltdose) ^f	<i>Observert:</i> Voksilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER					
Rifampicin (enkeltdose) (Hemming av OATP1B)	Interaksjon bare studert med velpatasvir og voksilaprevir. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Vosevi er kontraindisert sammen med rifampicin (se pkt. 4.3).
Rifampicin (600 mg enkeltdose) + velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^f	<i>Observert:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Rifampicin (600 mg enkeltdose) + voksilaprevir (100 mg enkeltdose) ^f	Voksilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Rifampicin (flerdose) (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Effekt på eksponering av rifampicin ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg én gang daglig) + sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^f	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicin (600 mg én gang daglig) + velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicin (600 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg enkeltdose) ^f	Voksilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutin (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Vosevi er kontraindisert sammen med rifabutin (se pkt. 4.3).
	<i>Observert:</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Rifapentine (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Samtidig administrasjon av Vosevi og rifapentin anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MIDLER MOT HIV: REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE					
Tenofoviridisoproksilfumarat (Hemming av P-gp)	Det er vist at Vosevi kan øke eksponering av tenofovir (P-gp-hemming). Økningen i tenofovireksponeringen (AUC og C _{max}) var omtrent 40 % under behandling med Vosevi sammen med darunavir + ritonavir + tenofoviridisoproksilfumarat/emtricitabin. Pasienter som får tenofoviridisoproksilfumarat og Vosevi samtidig, bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksilfumarat. Se preparatomtalen for legemidlet som inneholder tenofoviridisoproksilfumarat for anbefalinger om nyreovervåkning (se pkt. 4.4).				
Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (600/200/300 mg én gang daglig) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{f, h} (Induksjon av CYP-er)	Interaksjon bare studert med sofosbuvir/velpatasvir <i>Forventet:</i> ↓ Voksilaprevir			Samtidig administrasjon av Vosevi og efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat anbefales ikke (se pkt. 4.4).	
	<i>Observert:</i> Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14, 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid (200/25/25 mg én gang daglig) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/ 100 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg én gang daglig) ^f	<i>Observert:</i> Rilpivirin	↔	↔	↔	Ingen dosejustering av Vosevi eller emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid er nødvendig.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALE MIDLER MOT HIV: HIV-PROTEASEHEMMERE					
Atazanavir forsterket med ritonavir (300 + 100 mg enkeltdose) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg enkeltdose) ^f (Hemming av OATP1B, P-gp og CYP3A)	Effekt på eksponering av atazanavir og ritonavir ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Samtidig administrasjon av Vosevi og atazanavir forventes å øke konsentrasjonen av voksilaprevir. Samtidig administrasjon av Vosevi og regimer som omfatter atazanavir anbefales ikke.
	<i>Observert:</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)		
	Voksilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir forsterket med ritonavir (800 + 100 mg én gang daglig) + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (200/300 mg én gang daglig) ^j + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg én gang daglig) ^f (Hemming av OATP1B, P-gp, og CYP3A)	<i>Observert:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,74)	Ingen dosejustering av Vosevi, darunavir (forsterket med ritonavir) eller emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat er nødvendig.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62, 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voksilaprevir	↑ 1,72 (1,51, 1,97)	↑ 2,43 (2,15, 2,75)	↑ 4,00 (3,44, 4,65)	
Lopinavir (Hemming av OATP1B)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voksilaprevir				Samtidig administrasjon av Vosevi og regimer som omfatter lopinavir anbefales ikke.
ANTIVIRALE MIDLER MOT HIV: INTEGRASEHEMMERE					
Raltegravir (400 mg to ganger daglig) ^k + emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (200/300 mg én gang daglig) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^{f, h}	Interaksjon bare studert med sofosbuvir/velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Voksilaprevir				Ingen dosejustering av Vosevi, raltegravir eller emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat er nødvendig.
	<i>Observert:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelevelvå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi	
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamidfumarat (150/150/200/10 mg én gang daglig) ^l + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/ 100 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg én gang daglig) ^f (Hemming av OATP1B, P-gp/BCRP og CYP3A)	<i>Observert:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	Ingen dosejustering av Vosevi eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamidfumarat er nødvendig.	
	Kobicistat	↔	↑ 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)		
	Voksilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)		
Dolutegravir (50 mg én gang daglig) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg én gang daglig)^h	Interaksjon bare studert med sofosbuvir/velpatasvir <i>Forventet:</i> ↔ Voksilaprevir				Ingen dosejustering av Vosevi eller dolutegravir er nødvendig.	
	<i>Observert:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
NATURLEGEMIDLER						
Johannesurt (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Vosevi er kontraindisert sammen med johannesurt (se pkt. 4.3).	
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE						
Atorvastatin Atorvastatin (40 mg enkeltdose) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg én gang daglig) ^f	Interaksjon bare studert med sofosbuvir/velpatasvir. <i>Forventet:</i> ↔ Voksilaprevir				Atorvastatin kan administreres sammen med Vosevi ved en dose som ikke overskrider atorvastatin 20 mg.	
<i>Observert:</i> atorvastatin	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)				

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatin	Effekt på sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Vosevi er kontraindisert sammen med rosuvastatin (se pkt. 4.3).
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose) + sofosbuvir/ velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg én gang daglig) ^f (Hemming av OATP1B og BCRP)	<i>Observert:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravastatin	Effekt på sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Pravastatin kan administreres sammen med Vosevi ved en dose som ikke overskrider pravastatin 40 mg.
Pravastatin (40 mg enkeltdose) + sofosbuvir/ velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg én gang daglig) ^f (Hemming av OATP1B)	<i>Observert:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Andre statiner (Hemming av OATP1B)	Effekt på fluvastatin, lovastatin, pitavastatin og simvastatin ikke studert.				Det kan ikke utelukkes interaksjoner med andre HMG-CoA-reduktasehemmere. Samtidig administrasjon av Vosevi er ikke anbefalt.
NARKOTISKE ANALGETIKA					
Metadon	Interaksjon bare studert med sofosbuvir <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Ingen dosejustering av Vosevi eller metadon er nødvendig.
Metadon (metadon vedlikeholdsbehandling [30 til 130 mg daglig]) + sofosbuvir (400 mg én gang daglig) ^f	<i>Observert:</i> R-metadon	↔	↔	↔	
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciklosporin (600 mg enkeltdose) ^f + sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^e (Hemming av OATP1B eller P-gp eller BCRP)	<i>Observert:</i> Ciklosporin	↔	↔		Samtidig administrasjon av Vosevi og ciklosporin anbefales ikke (se pkt. 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Ciklosporin (600 mg enkeltdose) ^e + velpatasvir (100 mg enkeltdose) ^f	Ciklosporin	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22, 2,01)	↑ 2,03 (1,51, 2,71)		
Ciklosporin (600 mg enkeltdose) ^e + voksilaprevir (100 mg enkeltdose) ^f	Ciklosporin	↔	↔		
	Voksilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Takrolimus	Effekt på eksponering av velpatasvir eller voksilaprevir ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voksilaprevir				Ingen dosejustering av Vosevi eller takrolimus er nødvendig ved initiering av samtidig administrasjon. Senere kan det være nødvendig med tett overvåking og mulig dosejustering av takrolimus.
Takrolimus (5 mg enkeltdose) ^e + sofosbuvir (400 mg enkeltdose) ^f	<i>Observert:</i> Takrolimus	↓ 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)		
ORALE PREVENSMIDLER					
Norgestimat/etinylostradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinylostradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400/100/100 mg én gang daglig) + voksilaprevir (100 mg én gang daglig) ^f	<i>Observert:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi er kontraindisert med legemidler som inneholder etinylostradiol (se pkt. 4.3). Alternative prevensjonsmetoder (for eksempel prevensjonsmiddel med kun progestin, eller ikke-hormonelle metoder) bør vurderes.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinylostradiol	↔	↔	↔	

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivå. Gjennomsnittlig ratio (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Anbefalinger for samtidig administrasjon med Vosevi
	Aktiv	C _{max}	AUC	C _{min}	
STIMULANTER					
Modafinil (Induksjon av P-gp og CYP-er)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voksilaprevir				Samtidig administrasjon av Vosevi og modafinil anbefales ikke (se pkt. 4.4).

- Gjennomsnittlig forhold (90 % KI) for de farmakokinetiske parameterne til legemidler samtidig administrert med bare ett studielegemiddel eller i kombinasjon. Ingen effekt = 1,00.
- Alle interaksjonsstudier er gjort med friske forsøkspersoner.
- Mangel på nedre farmakokinetisk interaksjonsgrense 70 %.
- Dette er legemidler i grupper hvor lignende interaksjoner kunne forutsies.
- Bioekvivalens/ekvivalensområde 80–125 %.
- Mangel på farmakokinetiske interaksjonsgrenser 70–143 %.
- Administrert som efavirenz, emtricitabin og tenofovir DF fastdosekombinasjon.
- Administrert som sofosbuvir, velpatasvir fastdosekombinasjon.
- Administrert som emtricitabin, rilpivirin og tenofoviralfenamid fastdosekombinasjon.
- Administrert som emtricitabin, tenofoviridisoproksilfumarat fastdosekombinasjon.
- Mangel på farmakokinetiske interaksjonsgrenser 50-200 %.
- Administrert som elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid fastdosekombinasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir eller Vosevi hos gravide kvinner.

Sofosbuvir

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det har ikke vært mulig å estimere fullt ut eksponeringsmarginene som ble oppnådd for sofosbuvir hos rotter i forhold til eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte kliniske dosen (se pkt. 5.3).

Velpatasvir

Dyrestudier har vist en mulig sammenheng med reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Voksilaprevir

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Vosevi under graviditet.

Amming

Det er ukjent om sofosbuvir og dets metabolitter, velpatasvir eller voksilaprevir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av velpatasvir og metabolitter av sofosbuvir i melk. Ved administrering til diegivende rotter ble voksilaprevir funnet i plasma hos avkommet.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor skal Vosevi ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av Vosevi på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av sofosbuvir, velpatasvir eller voksilaprevir på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vosevi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske fase II- og III-studier var andelen av pasienter som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger 0,1 % for pasienter som fikk sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 8 uker. Det var ingen av pasientene som fikk sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 12 uker som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger i pivotale kliniske fase II- og III-studier.

Bivirkningstabell

Evaluerings av bivirkninger for Vosevi er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Alle bivirkninger er oppført i tabell 3. Bivirkningene er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Bivirkninger identifisert med Vosevi

Frekvens	Bivirkninger
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige	Hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige	diaré, kvalme
Vanlige	magesmerter, nedsatt appetitt, oppkast
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige	utslett
Mindre vanlige	angioødem ^a
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	muskelspasmer
<i>Undersøkelser:</i>	
Vanlige	økt total bilirubin

a. Bivirkninger identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring for legemidler som inneholder sofosbuvir/velpatasvir

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen av Vosevi hos pediatrike pasienter i alderen 12 år og eldre er basert på data fra 21 DAA-naive pasienter med genotype 1, 2, 3 eller 4 HCV-infeksjon (uten cirrhose) som ble behandlet med Vosevi i 8 uker i en åpen klinisk fase II-studie (studie 1175). De observerte bivirkningene var i samsvar med dem som ble observert i kliniske studier av Vosevi hos voksne.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertearytmier

Det er rapportert tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron og/eller andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hudsykdommer

Frekvens ikke kjent: Stevens-Johnsons syndrom

Unormale laboratoriefunn

Total bilirubin

I fase III-studien ble det observert økt total bilirubin på mindre enn eller tilsvarende 1,5 x ULN hos 4 % av pasienter uten cirrhose og 10 % av pasienter med kompensert cirrhose, på grunn av voksilaprevirs hemming av OATP1B1 og OATP1B3. Totale bilirubinnivåer var redusert etter fullført behandling med Vosevi.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten til sofosbuvir i en fast dosekombinasjon med enten ledipasvir eller velpatasvir har blitt undersøkt hos 154 pasienter med ESRD som trengte dialyse (studie 4062 og studie 4063). I denne sammenhengen økte eksponeringen for sofosbuvirmetabolitt GS-331007 20 ganger, som overskrider nivåer hvor bivirkninger ble observert i prekliniske studier. I dette begrensede kliniske datasettet var forekomsten av bivirkninger og dødsfall ikke klart høyere enn det som forventes hos ESRD-pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

De høyeste dokumenterte dosene av sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir var enkeltdoser på henholdsvis 1200 mg, 500 mg og 900 mg. I studiene av voksne friske forsøkspersoner med sofosbuvir og velpatasvir ble ingen uønskede effekter observert ved disse doseringsnivåene, og bivirkningene hadde tilsvarende frekvens og alvorlighetsgrad som de som ble rapportert i placebo-gruppene. De vanligste bivirkningene hos pasienter som fikk voksilaprevir 900 mg var diaré (34 %), kvalme (17 %) og hodepine (9 %).

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig ved overdosering med Vosevi. Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på forgiftning. Behandling av overdosering med Vosevi består av generelle støttetiltak, inkludert overvåkning av vitale tegn i tillegg til observasjon av pasientens kliniske tilstand. Hemodialyse kan effektivt fjerne den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir, GS-331007, med et ekstraksjonsforhold på 53 %. Det er ikke sannsynlig at hemodialyse resulterer i signifikant fjerning av velpatasvir eller voksilaprevir ettersom velpatasvir og voksilaprevir er sterkt bundet til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP56

Virkningsmekanisme

Sofosbuvir er en pan-genotypisk hemmer av HCV NS5B RNA-avhengig RNA-polymerase, som er nødvendig for viral replikasjon. Sofosbuvir er et nukleotid prodrug som gjennomgår intracellulær metabolisme med dannelse av farmakologisk aktivt uridinanalogtrifosfat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV RNA av NS5B-polymerase og medføre kjedeterminering. I en biokjemisk analyse

hemmet GS-461203 polymeraseaktiviteten til rekombinant NS5B fra HCV genotype 1b, 2a, 3a og 4a. GS-461203 er verken en hemmer av humane DNA- og RNA-polymeraser eller av mitokondriell RNA-polymerase.

Velpatasvir er en pan-genotypisk HCV-hemmer som påvirker HCV NS5A-proteinet, som er nødvendig for viral replikasjon.

Voksilaprevir er en pan-genotypisk hemmer av HCV NS3/4A-proteasen. Voksilaprevir fungerer som en ikke-kovalent, reversibel hemmer av NS3/4A-proteasen.

Antiviral aktivitet

50 % effektiv konsentrasjonsverdi (EC_{50}) for sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir overfor fullengde- eller kimeriske replika som koder for NS5B-sekvenser, NS5A-sekvenser og NS3-proteasesekvenser fra laboriestammer er oppgitt i tabell 4. EC_{50} -verdiene for sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir overfor kliniske isolater er oppgitt i tabell 5.

Tabell 4: Aktivitet av sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir overfor fullengde- eller kimeriske laborierreplika

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

NA = Ikke tilgjengelig

- Gjennomsnittsverdi fra flere eksperimenter med samme laborierreplikon.
- Stabile kimeriske 1b-replika som er bærere av NS5B-gener fra genotype 2b, 5a eller 6a ble brukt til testing.
- Data fra ulike stammer av fullengde NS5A-replika eller kimeriske NS5A-replika som er bærere av fullengde NS5A-gener som inneholder L31- og M31-polymorfismer.
- Data fra et kimerisk NS5A-replikon som er bærer av NS5A-aminosyrene 9-184.
- Stabile cellelinjer som uttrykker Renilla luciferase-kodende replika.
- Data hentet fra flyktig transfekterte replika.

Tabell 5: Aktivitet av sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir overfor flyktige replika som inneholder NS5A, NS5B eller NS3-protease fra kliniske isolater

Replikagenotype	Replika som inneholder NS5B fra kliniske isolater		Replika som inneholder NS5A fra kliniske isolater		Replika som inneholder NS3-protease fra kliniske isolater	
	Antall kliniske isolater	Median sofosbuvir EC_{50} , nM (område)	Antall kliniske isolater	Median velpatasvir EC_{50} , nM (område)	Antall kliniske isolater	Median voksilaprevir EC_{50} , nM (område)
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)

Replikagenotype	Replika som inneholder NS5B fra kliniske isolater		Replika som inneholder NS5A fra kliniske isolater		Replika som inneholder NS3-protease fra kliniske isolater	
	Antall kliniske isolater	Median sofosbuvir EC ₅₀ , nM (område)	Antall kliniske isolater	Median velpatasvir EC ₅₀ , nM (område)	Antall kliniske isolater	Median voksilaprevir EC ₅₀ , nM (område)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

NA = Ikke tilgjengelig

Forekomsten av 40 % humant serum hadde ingen effekt på anti-HCV-aktiviteten til sofosbuvir, men reduserte anti-HCV-aktiviteten til velpatasvir og voksilaprevir henholdsvis 13 og 6,8 ganger overfor genotype 1a HCV-replika.

Resistens

I cellekultur

For sofosbuvir ble NS5B-substitusjon S282T selektert i genotype 1-6 replika og assosiert med 2 til 18 ganger reduksjon av følsomhet overfor sofosbuvir.

For velpatasvir i genotype 1-6 replika var resistensassosierte substitusjoner selektert i 2 eller flere genotyper, L31I/V og Y93H. Stedsrettet mutagenese av NS5A-resistensassosierte varianter (RAV-er) viste at substitusjoner som ga > 100 ganger reduksjon av følsomhet overfor velpatasvir, er M28G, A92K og Y93H/N/R/W i genotype 1a, A92K i genotype 1b, C92T og Y93H/N i genotype 2b, Y93H i genotype 3 og L31V og P32A/L/Q/R i genotype 6. Det var ingen enkeltstående RAV som ble testet i genotypene 2a, 4a eller 5a, som ga en > 100 ganger reduksjon i følsomhet overfor velpatasvir.

For voksilaprevir i genotype 1-6 replika var resistensassosierte substitusjoner selektert i 2 eller flere genotyper, Q41H, A156V/T/L og D168E/H/Y. Stedsrettet mutagenese av kjente NS3 RAV-er viste at substitusjonene som ga > 100 ganger reduksjon av følsomhet overfor voksilaprevir, er A156V, A156T eller A156L i genotype 1a, 1b, 2a, 3a og 4. Ingen enkeltstående RAV som ble testet i genotypene 2b, 5a eller 6a, ga en > 100 ganger reduksjon i følsomhet overfor voksilaprevir.

For både velpatasvir og voksilaprevir viste kombinasjoner av RAV-er ofte større reduksjon i følsomhet enn kun enkeltstående RAV-er.

Kryssresistens i cellekultur

Voksilaprevir er aktiv *in vitro* overfor de fleste NS3 RAV-er som gir resistens mot første generasjon av NS3/4A-proteasehemmere. I tillegg er velpatasvir aktiv *in vitro* overfor de fleste NS5A RAV-er som gir resistens overfor ledipasvir og daklatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir var fullstendig aktive overfor substitusjoner assosiert med resistens overfor andre klasser av direktvirkende antivirale midler (DAA-er) med forskjellige virkningsmekanismer, for eksempel var voksilaprevir fullstendig aktiv overfor NS5A og NS5B NI RAV-er.

I kliniske studier

Studier av DAA-erfarne voksne pasienter

Av de 263 NS5A-hemmererfarne pasientene behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 12 uker i POLARIS-1 (se tabell 10), var det 7 av 263 (3 %) pasienter (2 med genotype 1, 4 med genotype 3 og 1 med genotype 4) som ikke oppnådde vedvarende virologisk respons (SVR12) og kvalifiserte for resistensanalyse, 6 fikk tilbakefall og 1 opplevde virologisk gjennombrudd med farmakokinetiske data som viste mangelde etterlevelse. Pasienten med genotype 1a og virologisk gjennombrudd utviklet NS5A RAV-ene L31M og Y93H. En pasient med genotype 4d som fikk tilbakefall, utviklet NS5A RAV Y93H. Ingen NS3-, NS5A- eller NS5B-nukleosidhemmer (NI) RAV-er forekom hos de andre 5 pasientene som fikk tilbakefall.

Av de 182 DAA-erfarne pasientene behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 12 uker i POLARIS-4 (se tabell 11), var det 1 av 182 (1 %) pasienter som fikk tilbakefall og kvalifiserte for resistensanalyse. Ingen NS3-, NS5A- eller NS5B NI RAV oppsto hos denne pasienten som var infisert med genotype 1a HCV.

Studier av DAA-naive voksne pasienter

Av de som ble behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 8 uker i POLARIS-2 (se tabell 12), var det i alt 21 av 501 (4 %) pasienter (16 med genotype 1, 2 med genotype 2, 2 med genotype 4 og 1 med genotype 5) som kvalifiserte for resistensanalyse på grunn av tilbakefall. Av disse 21 pasientene hadde 1 pasient virus med oppståtte NS5A RAV-er Q30R og L31M ved svikt. Ingen NS3 og NS5B NI RAV-er oppsto hos noen av disse 21 pasientene ved svikt. I sofosbuvir/velpatasvir-gruppen med 12 ukers behandling, kvalifiserte totalt 3 av 440 (1 %) pasienter (2 med genotype 1, 1 med genotype 4) for resistensanalyse på grunn av tilbakefall. Av disse 3 pasientene hadde 1 pasient (33 %) virus med oppstått NS5A RAV Y93N ved svikt. Ingen NS3 og NS5B NI RAV-er oppsto hos noen av disse 3 pasientene.

Av de som ble behandlet med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 8 uker i POLARIS-3 (se tabell 14), var det 2 av 110 (2 %) pasienter (genotype 3) som kvalifiserte for resistensanalyse på grunn av tilbakefall. Ingen NS3, NS5A eller NS5B NI RAV-er oppsto hos noen av disse pasientene. I sofosbuvir/velpatasvir-gruppen med 12 ukers behandling, kvalifiserte 2 av 109 (2 %) pasienter for resistensanalyse på grunn av virologisk svikt. Begge disse pasientene hadde virus med oppstått NS5A RAV Y93H ved svikt. Ingen NS3 eller NS5B NI RAV-er oppsto hos noen av disse pasientene.

Effekt av baseline HCV-resistensassosierte varianter på behandlingsresultat

Studier av DAA-erfarne voksne pasienter

Det ble utført analyser for å undersøke sammenhengen mellom allerede eksisterende NS3 og NS5A RAV-er ved baseline og behandlingsresultat for pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med DAA-regimer og fikk sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 12 uker i POLARIS-1 og POLARIS-4. Disse er oppført i tabell 6.

Tabell 6: SVR12 hos DAA-erfarne pasienter med eller uten NS3- eller NS5A RAV-er ved baseline etter studie

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 12 uker	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Ingen NS3 eller NS5A RAV-er	98 % (42/43)	99 % (85/86)
NS3 eller NS5A RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Kun NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Kun NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 og NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV-er ikke fästslått for både NS3 og NS5A ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Pasienter med NS3 og/eller NS5A gensekvenseringssvikt.

SVR12 ble opphådd hos 18 av 19 (95 %) pasienter som hadde NS5B NI RAV-er ved baseline i POLARIS-1, inkludert 2 pasienter som hadde virus med S282T NS5B NI RAV i tillegg til

NS5A RAV-er ved baseline. I POLARIS-4 var det i alt 14 pasienter som hadde virus med NS5B NI RAV-er ved baseline og alle oppnådde SVR12.

Studier av DAA-naive voksne pasienter

Det ble utført analyser for å undersøke sammenhengen mellom allerede eksisterende NS3 og NS5A RAV-er ved baseline og behandlingsresultat for pasienter som ikke tidligere hadde blitt behandlet med DAA-regimer og fikk sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir i 8 uker i POLARIS-2 og POLARIS-3. Disse er oppført i tabell 7.

Tabell 7: SVR12 hos DAA-naive pasienter med eller uten NS3- eller NS5A RAV-er ved baseline etter studie

	sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 8 uker	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Ingen NS3 eller NS5A RAV-er	98 % (224/229)	98 % (80/82)
NS3 eller NS5A RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Kun NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Kun NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 og NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV-er ikke fastslått for både NS3 og NS5A ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Pasienter med NS3 og/eller NS5A gensekvenseringssvikt.

SVR12 ble oppnådd hos alle de 39 pasientene som hadde NS5B NI RAV-er ved baseline i POLARIS-2 og 2 av 3 (67 %) pasienter i POLARIS-3. NS5B NI RAV-en S282T ble ikke registrert hos noen pasient i studiene POLARIS-2 og POLARIS-3. Blant pasientene med genotype 1a i POLARIS-2, var SVR12 87 % (53/61) for de med Q80K/L/R RAV-er og 94 % (99/105) for de uten Q80K/L/R RAV-er.

Studie av pediatrike pasienter

NS3-, NS5A- og NS5B-sekvenser ved baseline ble innhentet for 21 pediatrike pasienter i alderen 12 år til under 18 år som ikke tidligere hadde blitt behandlet med DAA-regimer i en fase II-studie. Hos de 21 pasientene ble NS3, NS5A og/eller NS5B NI RAV-er ved baseline påvist hos henholdsvis 1, 10 og 3 pasienter. Etter behandling med Vosevi i 8 uker ble SVR12 oppnådd hos alle 21 pasienter, inkludert alle pasienter som hadde NS3, NS5A og/eller NS5B NI RAV-er ved baseline.

Klinisk effekt

Effekten av Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voksilaprevir [VOX]) ble evaluert i fire fase III-studier av voksne, to studier av DAA-erfarne pasienter og to studier av DAA-naive pasienter med genotype 1 til 6 HCV-infeksjon uten cirrhose eller med kompensert cirrhose, slik det er sammenfattet i tabell 8. Demografi og baselinekarakteristika for alle studier er oppgitt i tabell 9.

Tabell 8: Studier utført med Vosevi

Studie	Populasjon	Studiearm og varighet (antall pasienter behandlet)	Tilleggsopplysninger om studien
POLARIS-1 (randomisert dobbelt-blindet)	NS5A-hemmererfarne pasienter, GT1-6, med eller uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 uker (N = 263) • Placebo 12 uker (N = 152) 	Placebokontrollert studie hvor pasienter med GT1-infeksjon ble randomisert i forholdet 1:1 til SOF/VEL/VOX eller placebo i 12 uker. Pasienter med GT2-6-infeksjon ble kun inkludert i gruppen SOF/VEL/VOX 12 uker.
POLARIS-4 (åpen studie)	DAA-erfarne pasienter (som ikke har fått en NS5A-hemmer), GT1-6, med eller uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 uker (N = 182) • SOF/VEL 12 uker (N = 151) 	Pasienter med GT1-3-infeksjon ble randomisert i forholdet 1:1 til SOF/VEL/VOX eller SOF/VEL i 12 uker. Pasienter med GT4-6-infeksjon ble kun inkludert i gruppen SOF/VEL/VOX 12 uker.
POLARIS-2 (åpen studie)	DAA-naive pasienter, GT 1, 2, 4, 5 eller 6, med eller uten cirrhose GT 3 uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 uker (N = 501) • SOF/VEL 12 uker (N = 440) 	Pasienter med GT1-4 ble randomisert i forholdet 1:1 til SOF/VEL/VOX i 8 uker eller SOF/VEL i 12 uker. Pasienter med GT5-6-infeksjon ble kun inkludert i gruppen SOF/VEL/VOX 8 uker.
POLARIS-3 (åpen studie)	DAA-naive pasienter med GT 3 og cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 uker (N = 110) • SOF/VEL 12 uker (N = 109) 	Pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til SOF/VEL/VOX i 8 uker eller SOF/VEL i 12 uker.

DAA: direktevirkende antiviralt middel; GT: genotype; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voksilaprevir

Tabell 9: Demografi og baselinekarakteristika for pasienter inkludert i POLARIS-1, -2, -3 og -4

Pasientgrupper	Studier med DAA-erfarne pasienter		Studier med DAA-naive pasienter	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Alder (år) median (utvalg)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Menn	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Rase</i>				
Mørkhudet av afrikansk opprinnelse	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Hvit	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Latin-amerikansk	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)
Kompensert cirrhose	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Sted</i>				
USA	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Utenfor USA	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

I de kliniske studiene ble serum HCV RNA-nivåer målt ved bruk av COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (versjon 2.0) med laveste grense for kvantifisering (LLOQ) på 15 IE/ml. Vedvarende virologisk respons (SVR12), definert som HCV RNA mindre enn LLOQ 12 uker etter avsluttet behandling, var det primære endepunktet for å bestemme helbredelsesraten av HCV.

*Kliniske studier av DAA-erfarne pasienter
NS5A-hemmererfarne voksne (POLARIS-1)*

Tabell 10 viser SVR12 etter HCV-genotype for POLARIS-1-studien. Median tid mellom tidligere DAA-svikt og første dose av Vosevi for pasienter inkludert i POLARIS-1 var 39 uker (område: 11 til 299 uker). Ingen pasienter i placebogruppen oppnådde SVR4.

Tabell 10: SVR12 hos NS5A-hemmererfarne pasienter etter HCV-genotype i studien POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 uker (n = 263)								
	Totalt (alle GT-er) ^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)	Total ^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>Resultat for pasienter uten SVR</i>									
Virologisk svikt under behandling ^c	< 1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Tilbakefall ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Annet ^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 vanligste NS5A-hemmere brukt tidligere var ledipasvir (LDV) (51 %), daklatasvir (27 %) og ombitasvir (11 %).

a. En pasient med ikke fastslått genotype oppnådde SVR12.

b. Fire pasienter hadde en annen undertype av genotype 1 enn genotype 1a eller genotype 1b; alle 4 pasienter oppnådde SVR12.

c. Farmakokinetiske data for den ene pasienten med virologisk svikt under behandling var forenelig med manglende etterlevelse.

d. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

e. Annet inkluderer pasienter med manglende data og de som avsluttet behandlingen før virologisk suppresjon.

DAA-erfarne voksne som ikke hadde fått en NS5A-hemmer (POLARIS-4)

Tabell 11 viser SVR12 etter HCV-genotype og virologisk resultat for POLARIS-4-studien. Median tid mellom tidligere DAA-svikt og første dose av Vosevi eller sofosbuvir/velpatasvir for pasienter inkludert i POLARIS-4 var 76 uker (område: 10 til 549 uker).

Tabell 11: SVR12 etter HCV-genotype og virologisk resultat i studien POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 uker (n = 182)	SOF/VEL 12 uker (n = 151)
Samlet SVR12	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>Resultat for pasienter uten SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling ^a	0/182	1 % (1/151)
Tilbakefall ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Annet ^c	2 % (3/182)	0/151

a. Størstedelen (85 %) av pasientene hadde behandlingssvikt ved tidligere regime som inneholdt sofosbuvir.

b. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

c. Annet inkluderer pasienter med manglende data og de som avsluttet behandlingen før virologisk suppresjon.

Kliniske studier av DAA-naive pasienter

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

Tabell 12 viser SVR12 etter HCV-genotype og virologisk resultat for POLARIS-2-studien.

Tabell 12: SVR12 etter HCV-genotype og virologisk resultat i studien POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 501)	SOF/VEL 12 uker (n = 440)
Samlet SVR12^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>Resultat for pasienter uten SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling	0/501	0/440
Tilbakefall ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Annet ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % av pasientene inkludert i POLARIS-2 hadde tidligere fått behandling med et interferonbasert regime.

a. To pasienter med ikke-fastslett genotype i SOF/VEL/VOX-gruppen oppnådde SVR12.

b. To pasienter hadde en annen undertype av genotype 1 enn genotype 1a eller genotype 1b; begge pasienterne oppnådde SVR12.

c. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

d. Annet inkluderer pasienter med manglende data og de som avsluttet behandlingen før virologisk suppresjon.

Behandling med Vosevi i 8 uker i POLARIS-2 viste ikke non-inferioritet i forhold til behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uker med en fastsatt margin på -5 %. Forskjellen i SVR12 skyldtes en lavere responsrate hos pasienter med genotype 1a-infeksjon og/eller cirrhose. Hos pasienter med genotype 1a uten cirrhose behandlet med Vosevi i 8 uker, ble resultatet påvirket av følgende baselinefaktorer: BMI ≥ 30 kg/m², Q80K/L/R RAV-er, IL28B ikke-CC, HCV RNA ≥ 800 000 IE/ml. SVR12 var 98 % hos de med to eller færre faktorer og 81 % hos de med tre eller fire faktorer. Tabell 13 viser SVR12 etter HCV-genotype og cirrhosestatus for POLARIS-2-studien.

Tabell 13: SVR12 etter HCV-genotype og virologisk resultat hos pasienter som fikk Vosevi i 8 uker uten cirrhose eller med cirrhose i studien POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 uker	
	Uten cirrhose (411/501)	Med cirrhose (90/501)
Samlet SVR12^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>Resultat for pasienter uten SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling	0/411	0/90
Tilbakefall ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Annet ^e	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

a. To pasienter uten cirrhose med ikke-fastslett genotype i SOF/VEL/VOX-gruppen oppnådde SVR12.

b. En pasient uten cirrhose hadde en annen undertype av genotype 1 enn genotype 1a eller genotype 1b; pasienten oppnådde SVR12.

c. SVR12 er 89 % hos genotype 1a-pasienter inkludert ved sentre i USA og 97 % hos genotype 1a-pasienter inkludert ved sentre utenfor USA.

d. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

e. Annet inkluderer pasienter med manglende data og de som avsluttet behandlingen før virologisk suppresjon.

DAA-naive voksne med genotype 3 HCV-infeksjon og kompensert cirrhose (POLARIS-3)
 Tabell 14 viser SVR12 og virologisk resultat for POLARIS-3-studien.

Tabell 14: SVR12 og virologisk resultat i studien POLARIS-3 (HCV-genotype 3 med kompensert cirrhose)*

	SOF/VEL/VOX 8 uker (n = 110)	SOF/VEL 12 uker (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Resultat for pasienter uten SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling	0/110	1 % (1/109)
Tilbakefall ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Annet ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* 29 % av pasientene inkludert i POLARIS-3 hadde tidligere fått behandling med et interferonbasert regime.

a. Nevneren for tilbakefall er antall pasienter med HCV RNA < LLOQ ved den siste vurderingen under behandlingen.

b. Annet inkluderer pasienter med manglende data og de som avsluttet behandlingen før virologisk suppresjon.

Voksne tidligere behandlet med regimer som inneholder sofosbuvir/velpatasvir

Vosevi i 12 uker ble evaluert hos pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med et regime som inneholdt sofosbuvir/velpatasvir. Median tid til ny behandling var 414 dager (område 198-1271). Av 31 inkluderte pasientene var 74 % (23/31) menn, 81 % (25/31) var hvite, 71 % (22/31) hadde en baseline kroppsmasseindeks < 30 kg/m², 48 % (15/31) hadde kompensert cirrhose, 58 % (18/31) hadde tidligere fått sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir og 42 % (13/31) hadde tidligere fått sofosbuvir og velpatasvir. De fleste pasientene hadde genotype 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) eller genotype 3 (26 % (8/31)) HCV-infeksjon. Samlet SVR12-rate var 100 % (31/31).

Eldre

Kliniske studier av Vosevi omfattet 189 pasienter i alderen fra 65 år og oppover (17 % av totalt antall pasienter i de kliniske fase II- og III-studiene). Responsratene som ble observert for pasienter ≥ 65 år var de samme som hos pasienter < 65 år i alle behandlingsgrupper.

Pediatrik populasjon

Effekten av 8 ukers behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir hos HCV-infiserte pediatrike pasienter i alderen 12 år og eldre ble evaluert i en åpen klinisk fase II-studie (studie 1175) hos 21 DAA-naive pasienter.

Hos de 21 behandlede pasientene var medianalderen 14 år (område: 12-16 år), 62 % av pasientene var kvinner, 76 % var hvite, 5 % var mørkhudede av afrikansk opprinnelse, 10 % var asiatiske og 10 % var latin-amerikanske. Gjennomsnittlig vekt var 54 kg (område: 38-86 kg); gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 20,5 kg/m² (område: 17-32 kg/m²) og 52 % hadde HCV RNA-nivåer ≥ 800 000 IE/ml ved baseline. Andelen pasienter med HCV genotype 1, 2, 3 og 4 var 29 %, 19 %, 43 % og 10 %, og ingen pasienter hadde kjent cirrhose. De fleste pasientene (76 %) hadde blitt smittet ved vertikal overføring. Samlet SVR12-rate var 100 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

De farmakokinetiske egenskapene til sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir og voksilaprevir er evaluert hos friske, voksne forsøkspersoner og hos pasienter med kronisk hepatitt C.

Sofosbuvir

Etter oral administrasjon av Vosevi, ble sofosbuvir raskt absorbert og maksimal median plasmakonsentrasjon ble observert 2 timer etter dosering. Median maksimal plasmakonsentrasjon av GS-331007 ble observert 4 timer etter dosering. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter, var gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ og C_{max} for sofosbuvir (n = 1038) henholdsvis 1665 ng•t/ml og 678 ng/ml; gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ og C_{max} for GS-331007

(n = 1593) var henholdsvis 12 834 ng•t/ml og 744 ng/ml. Sofosbuvir og GS-331007 AUC₀₋₂₄ og C_{max} var tilsvarende hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med HCV-infeksjon.

Velpatasvir

Median maksimal konsentrasjon av velpatasvir ble observert 4 timer etter dosering. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter, var gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ og C_{max} for velpatasvir (n = 1595) henholdsvis 4041 ng•t/ml og 311 ng/ml. I forhold til friske forsøkspersoner (n = 137) var velpatasvir AUC₀₋₂₄ og C_{max} henholdsvis 41 % lavere og 39 % lavere hos HCV-infiserte pasienter.

Voksilaprevir

Median maksimal konsentrasjon av voksilaprevir ble observert 4 timer etter dosering. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter, var gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ og C_{max} for voksilaprevir (n = 1591) henholdsvis 2577 ng•t/ml og 192 ng/ml. I forhold til friske forsøkspersoner (n = 63) var både AUC₀₋₂₄ og C_{max} for voksilaprevir 260 % høyere hos HCV-infiserte pasienter.

Effekten av mat

Når Vosevi eller dets komponenter tatt sammen, ble administrert med mat, var sofosbuvir AUC_{0-inf} og C_{max} henholdsvis 64 % til 144 % og 9 % til 76 % høyere; velpatasvir AUC_{0-inf} og C_{max} var henholdsvis 40 % til 166 % og 37 % til 187 % høyere og voksilaprevir AUC_{0-inf} og C_{max} var henholdsvis 112 % til 435 % og 147 % til 680 % høyere. GS-331007 AUC_{0-inf} ble ikke endret og C_{max} var 19 % til 35 % lavere når Vosevi eller dets komponenter tatt sammen ble administrert med mat.

Distribusjon

Ca. 61–65 % av sofosbuvir er bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 mikrog/ml til 20 mikrog/ml. Proteinbindingen av GS-331007 var minimal i humant plasma. Etter en enkeltdose på 400 mg med [¹⁴C]-sofosbuvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [¹⁴C]-radioaktivitet ca. 0,7.

Velpatasvir er > 99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 0,09 mikrog/ml til 1,8 mikrog/ml. Etter en enkeltdose på 100 mg med [¹⁴C]-velpatasvir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [¹⁴C]-radioaktivitet mellom 0,5 og 0,7.

Voksilaprevir er ca. > 99 % bundet til humane plasmaproteiner. Etter en enkeltdose på 100 mg [¹⁴C]-voksilaprevir hos friske forsøkspersoner, var forholdet blod/plasma for [¹⁴C]-radioaktivitet mellom 0,5 og 0,8.

Biotransformasjon

Sofosbuvir metaboliseres i stor grad i leveren til farmakologisk aktivt nukleosidanalogtrifosfat GS-461203. Den metabolske aktiveringsmekanismen omfatter sekvensiell hydrolyse av karboksylesterenheten katalysert av humant katepsin A (CatA) eller karboksylesterase 1 (CES1) og fosforamidatspalting av histidinriad-nukleotidbindingsprotein 1 (HINT1) etterfulgt av fosforylering via pyrimidinnukleotidbiosynteseveien. Defosforylering resulterer i dannelsen av nukleosidmetabolitten GS-331007 som ikke effektivt kan refofosforyleres og mangler anti-HCV-aktivitet *in vitro*. Etter en oral enkeltdose på 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, sto GS-331007 for ca. > 90 % av den totale systemiske eksponeringen.

Velpatasvir er primært et substrat for CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 med langsom metabolisme. Etter en enkeltdose på 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, var mesteparten (> 98 %) av radioaktiviteten i plasma fra modersubstansen. Metabolittene som ble identifisert i humant plasma var monohydroksylert og desmetylert velpatasvir. Uendret velpatasvir er hovedformen som er tilstede i feces.

Voksilaprevir er primært et substrat for CYP3A4 ved langsom metabolisme. Etter en enkeltdose på 100 mg [¹⁴C]-voksilaprevir, var mesteparten (ca. 91 %) av radioaktiviteten i plasma fra modersubstansen. De viktigste metabolittene som ble identifisert i humant plasma var hydrolysert og dehydrogenert voksilaprevir. Uendret voksilaprevir er hovedformen som er tilstede i feces.

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose på 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av [¹⁴C]-radioaktivitet mer enn 92 %, med ca. 80 %, 14 % og 2,5 % utskilt i henholdsvis urin, feces og utåndet luft. Mesteparten av sofosbuvirdosen som ble utskilt i urinen var GS-331007 (78 %), mens 3,5 % ble utskilt som sofosbuvir. Disse dataene indikerer at nyreclearance er den viktigste eliminasjonsveien for GS-331007. Median terminal halveringstid for sofosbuvir og GS-331007 etter administrasjon av Vosevi var henholdsvis 0,5 og 29 timer.

Etter en oral enkeltdose på 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av [¹⁴C]-radioaktivitet 95 %, med ca. 94 % og 0,4 % utskilt i henholdsvis feces og urin. Uendret velpatasvir var hovedformen tilstede i feces og sto for gjennomsnittlig 77 % av den administrerte dosen, etterfulgt av monohydroksylert velpatasvir (5,9 %) og desmetylert velpatasvir (3,0 %). Disse dataene indikerer at galleutskillelse av modersubstansen er en viktig eliminasjonsvei for velpatasvir. Median terminal halveringstid for velpatasvir etter administrasjon av Vosevi var ca. 17 timer.

Etter en oral enkeltdose på 100 mg [¹⁴C]-voksilaprevir, var den totale gjennomsnittlige utskillelsen av [¹⁴C]-radioaktivitet 94 %, med all radioaktivitet målt i feces og ingenting i urin. Uendret voksilaprevir var hovedformen tilstede i feces og sto for gjennomsnittlig 40 % av den administrerte dosen. Voksilaprevirmetabolitter, som også ble identifisert i feces, er des-[metylcyklopropylsulfonamid]-voksilaprevir (22,1 %), som dannes i tarmene, dehydrovoksilaprevir (7,5 %) og to des-[metylcyklopropylsulfonamid]-oksyvoksilaprevirmetabolitter (5,4 % og 3,9 %). Galleutskillelse av modersubstansen er en viktig eliminasjonsvei for voksilaprevir. Median terminal halveringstid for voksilaprevir etter administrasjon av Vosevi var ca. 33 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for sofosbuvir og GS-331007 er nesten doseproporsjonal i doseområdet 200 mg til 1200 mg. Velpatasvirs AUC øker mer enn doseproporsjonalt fra 5 til 50 mg og mindre enn doseproporsjonalt fra 50 til 450 mg, noe som indikerer at absorpsjonen av velpatasvir begrenses av oppløselighet. AUC for voksilaprevir (studert med matinntak) øker mer enn doseproporsjonalt i doseområdet 100 til 900 mg.

In vitro-potensial for legemiddelinteraksjoner med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir er substrater for legemiddeltransportørene P-gp og BCRP, mens GS-331007 ikke er det. Voksilaprevir, og i mindre grad velpatasvir, er også substrater for OATP1B1 og OATP1B3. Langsom metabolisme av velpatasvir primært forårsaket av CYP2B6, CYP2C8 og CYP3A4 og av voksilaprevir primært forårsaket av CYP3A4, ble observert *in vitro*.

Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, multiresistensprotein 2 (MRP2), levertransportører av gallesalter (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 og organisk kationtransportør (OCT) 1 og GS-331007 er ikke en hemmer av OAT1, OAT3, OCT2 og multidrug- og toksineksktruderingsprotein (MATE) 1. Sofosbuvir og GS-331007 er ikke hemmere eller induktorer av CYP eller uridinglukuronosyltransferase (UGT) 1A1-enzymet.

Velpatasvir er en hemmer av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og OATP2B1, og dets legemiddelinteraksjoner med disse transportørene er primært begrenset til absorpsjonsprosessen. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er ikke velpatasvir en hemmer av levertransportører av gallesalter (BSEP), natriumtaurokolat kotransportørprotein (NTCP), OATP1A2 eller OCT1, nyretransportørene OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 eller MATE1, eller CYP- og UGT1A1-enzymet.

Voksilaprevir er en hemmer av legemiddeltransportørene P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, og dets legemiddelinteraksjoner med disse transportørene er primært begrenset til absorpsjonsprosessen. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er ikke voksilaprevir en hemmer av levertransportørene OCT1, nyretransportørene OCT2, OAT1, OAT3 eller MATE1, eller CYP- eller UGT1A1-enzymmer.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Rase og kjønn

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller som har med rase eller kjønn å gjøre er identifisert for sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir eller voksilaprevir.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte pasienter viste at innenfor det analyserte aldersområdet (18 til 85 år) hadde ikke alder klinisk relevant effekt på eksponeringen av sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir eller voksilaprevir. Hos de 13 pasientene i alderen 75 til 84 år med tilgjengelige farmakokinetiske data, var gjennomsnittlig eksponering av voksilaprevir 93 % høyere enn gjennomsnittlig eksponering observert hos pasienter i alderen 18 til 64 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Tabell 15 gir en oppsummering av effekten av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon (RI) på eksponeringen for komponentene i Vosevi, sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon, som beskrevet i teksten nedenfor.

Tabell 15: Effekt av forskjellige grader av nedsatt nyrefunksjon på eksponering (AUC) for SOF, GS-331007, velpatasvir og voksilaprevir sammenlignet ned forsøkspersoner med normal nyrefunksjon

	HCV-negative forsøkspersoner				HCV-infiserte forsøkspersoner		
	Lett RI (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/ minutt/ 1,73 m ²)	Moderat RI (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/ minutt/ 1,73 m ²)	Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/ minutt/ 1,73 m ²)	ESRD trenger dialyse		Alvorlig RI (eGFR < 30 ml/ minutt/ 1,73 m ²)	ESRD trenger dialyse
				Dosert 1 time før dialyse	Dosert 1 time etter dialyse		
Sofosbuvir	1,6 ganger↑	2,1 ganger↑	2,7 ganger↑	1,3 ganger↑	1,6 ganger↑	~2 ganger↑	1,8 ganger↑
GS-331007	1,6 ganger↑	1,9 ganger↑	5,5 ganger↑	≥ 10 ganger↑	≥ 20 ganger↑	~7 ganger↑	18 ganger↑
Velpatasvir	-	-	1,5 ganger↑	-	-	-	1,4 ganger↑
Voksilaprevir	-	-	1,7 ganger↑	-	-	-	-

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert hos HCV-negative voksne pasienter med lett (eGFR ≥ 50 og < 80 ml/minutt/1,73 m²), moderat (eGFR ≥ 30 og < 50 ml/minutt/1,73 m²) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) og pasienter med ESRD som trengte hemodialyse, etter en enkeltdose på 400 mg sofosbuvir, i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR > 80 ml/minutt/1,73 m²). GS-331007 fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 53 %. Etter en enkeltdose på 400 mg sofosbuvir, fjernet en 4 timers hemodialyse 18 % av administrert dose .

Hos HCV-infiserte voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ble behandlet med sofosbuvir 200 mg med ribavirin (n = 10) eller sofosbuvir 400 mg med ribavirin (n = 10) i 24 uker eller ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n = 18) i 12 uker, var farmakokinetikken til sofosbuvir og GS-331007 samsvarende med det som ble observert hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikken til velpatasvir ble studert med en enkeltdose på 100 mg velpatasvir hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt ved Cockcroft-Gault). Voksilaprevir elimineres ikke via nyrene.

I tillegg ble farmakokinetikken til voksilaprevir studert med en enkeltdose på 100 mg voksilaprevir hos HCV-negative voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt ved Cockcroft-Gault). Farmakokinetikken til voksilaprevir har ikke blitt studert hos forsøkspersoner med ESRD som trenger dialyse (se pkt. 4.2).

I fase 2/3-studiene av sofosbuvir/velpatasvir ble farmakokinetikken til sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir studert hos HCV-infiserte pasienter med ESRD som trengte dialyse og ble behandlet med sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg én gang daglig i 12 uker, og sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon.

Selv om eksponering av en fast dosekombinasjon av sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir og voksilaprevir ikke ble direkte evaluert etter administrering av Vosevi hos HCV-infiserte voksne pasienter med ESRD som trengte dialyse, er eksponering for sofosbuvir, GS-331007 og velpatasvir forventet å være tilnærmet lik det som ble observert etter administrering av sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg hos HCV-infiserte pasienter med ESRD som trengte dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til sofosbuvir ble studert etter 7 dagers dosering med 400 mg sofosbuvir hos HCV-infiserte voksne pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C). I forhold til pasienter med normal leverfunksjon var sofosbuvirs AUC₀₋₂₄ 126 % og 143 % høyere hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens GS-331007s AUC₀₋₂₄ var henholdsvis 18 % og 9 % høyere. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at cirrhose (CPT klasse A) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen av sofosbuvir og GS-331007.

Farmakokinetikken til velpatasvir ble studert med en enkeltdose på 100 mg velpatasvir hos HCV-infiserte voksne pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C). Plasmaeksponering (AUC_{inf}) av velpatasvir var den samme hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, alvorlig nedsatt leverfunksjon og kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at cirrhose (CPT klasse A) ikke hadde noen klinisk relevant effekt på eksponeringen av velpatasvir.

Farmakokinetikken til voksilaprevir ble studert med en enkeltdose på 100 mg voksilaprevir hos HCV-negative voksne pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (CPT klasse B eller C). Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon var voksilaprevirs AUC_{inf} 299 % og 500 % høyere hos pasienter med henholdsvis moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Den ubundne fraksjonen av voksilaprevir var ca. 2 ganger høyere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med moderat nedsatt leverfunksjon eller normal leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos HCV-infiserte voksne pasienter indikerte at pasienter med cirrhose (CPT klasse A) hadde 73 % høyere eksponering av voksilaprevir enn pasienter uten cirrhose (se pkt. 4.2).

Kroppsvekt

Hos voksne hadde kroppsvekten ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av sofosbuvir, velpatasvir eller voksilaprevir i henhold til en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Pediatrik populasjon

Eksponeringen av sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir og voksilaprevir hos pediatriske pasienter i alderen 12 år og eldre som fikk orale doser én gang daglig av sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg var lik den hos voksne.

Farmakokinetikken til Vosevi hos pediatriske pasienter under 12 år og som veier mindre enn 30 kg har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sofosbuvir

Sofosbuvir var ikke gentoksisk ved *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos mus. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotter og kaniner i studier av utviklingstoksisitet med sofosbuvir. Sofosbuvir hadde ingen negative effekter på atferd, reproduksjon eller utvikling av avkom i studier av pre- og postnatal utvikling hos rotter.

Sofosbuvir var ikke karsinogent i 2-års karsinogenitetsstudier av mus og rotte med eksponeringer av GS-331007 opptil henholdsvis 17 og 10 ganger høyere enn human eksponering.

Velpatasvir

Velpatasvir var ikke gentoksisk ved *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos rotter.

Velpatasvir var ikke karsinogent i den 26 uker lange karsinogenitetsstudien med transgene mus og 2 års karsinogenitetsstudien på rotter med eksponeringer opp til 67 og 5 ganger høyere enn human eksponering.

Velpatasvir hadde ingen negative effekter på paring og fertilitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos mus og rotter i studier av utviklingstoksisitet med velpatasvir ved AUC-eksponeringer henholdsvis ca. 23 og 4 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Derimot ble en mulig teratogen effekt indikert hos kaniner hvor man så en økning i totale viscerale misdannelser blant eksponerte dyr ved AUC-eksponeringer på opptil 0,5 ganger human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Relevansen av disse resultatene for mennesker er ikke kjent. Velpatasvir hadde ingen negative effekter på atferd, reproduksjon eller utvikling av avkom i studier av pre- og postnatal utvikling hos rotter ved AUC-eksponeringer som var ca. 3 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

Voksilaprevir

Voksilaprevir var ikke gentoksisk ved *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikronukleusanalyser hos rotter.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier av voksilaprevir.

Voksilaprevir hadde ingen negative effekter på paring og fertilitet. Ingen teratogene effekter ble observert hos rotter og kaniner i studier av utviklingstoksisitet med voksilaprevir ved AUC-eksponeringer henholdsvis ca. 141 og 4 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose. Voksilaprevir hadde ingen negative effekter på atferd, reproduksjon eller utvikling av avkom i studier av pre- og postnatal utvikling ved AUC-eksponeringer som var ca. 238 ganger høyere enn human eksponering ved anbefalt klinisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Kolloidal vannfri silika
Kopovidon

Krysskarmellosenatrium (E468)
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Filmdrasjering

Jernoksid, sort (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Makrogol (E1521)
Polyvinylalkohol (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-boks med barnesikret lukkeanordning i polypropylen, som inneholder 28 filmdrasjerte tablettar med polyestervatt og silikagel som tørremiddel.

Pakningsstørrelser: yttereske som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tablettar.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir og 100 mg voksilaprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1223/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir og 50 mg voksilaprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1223/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tablett [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Vosevi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vosevi
3. Hvordan du bruker Vosevi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vosevi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hvis Vosevi er foreskrevet for barnet ditt, vær oppmerksom på at all informasjonen i dette pakningsvedlegget er adressert til barnet ditt (i dette tilfellet kan du lese "barnet ditt" i stedet for "du/deg").

1. Hva Vosevi er og hva det brukes mot

Vosevi er et legemiddel som inneholder virkestoffene sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir i én enkelt tablett. Den gis som behandling av en kronisk (langvarig) virusinfeksjon i leveren kalt hepatitt C hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg.

Virkestoffene i dette legemidlet fungerer sammen ved å blokkere tre ulike proteiner som hepatitt C-viruset trenger for å vokse og reproducere seg selv, noe som gjør at infeksjonen fjernes fra kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker Vosevi

Bruk ikke Vosevi

Dersom du er allergisk overfor sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ Hvis dette gjelder deg, **må du ikke ta Vosevi, og fortelle det til legen din umiddelbart.**

- **Hvis du tar noen av følgende legemidler:**
 - **rifampicin** og **rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
 - **johannesurt** (et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon)
 - **karbamazepin**, **fenobarbital** og **fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfallet)
 - **rosuvastatin** (et legemiddel som brukes til å behandle høyt kolestrol i blodet eller minske risikoen for visse hjerte- og karhendelser)
 - **dabigatran** (et legemiddel som brukes til å forebygge blodpropp)
 - **etinyløstradiolholdige legemidler**, inkludert mange prevensjonsmidler.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din dersom du:

- **har andre leverproblemer** enn hepatitt C, for eksempel
 - **dersom du har** eller har hatt infeksjon med **hepatitt B-virus**, siden legen din kanskje ønsker å følge deg opp nøyere
 - **dersom du har hatt en levertransplantasjon.**
- **får behandling mot humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon**, ettersom legen kanskje ønsker å følge deg opp nøyere.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vosevi hvis:

- du for tiden bruker, eller i løpet av de siste månedene har brukt, legemidlet amiodaron for å behandle uregelmessig hjerterytme, da det kan føre til livstruende senking av hjerterytmen. Legen din kan vurdere andre behandlingsalternativer hvis du har brukt dette legemidlet. Hvis behandling med Vosevi er nødvendig, må du kanskje gjennomgå ekstra hjerteovervåking.
- du har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Vosevi.

Informér legen din umiddelbart dersom du bruker, eller de siste månedene har brukt, et legemiddel mot hjerterytmeproblemer og under behandling opplever følgende:

- langsom eller uregelmessig hjerterytme, eller hjerterytmeproblemer,
- kortpustethet eller forverring av eksisterende kortpustethet,
- brystmerter,
- ørhet,
- hjertebank,
- nesten-besvimelse eller besvimelsesanfall.

Blodprøver

Legen vil ta blodprøver av deg før, under og etter behandling med Vosevi. Dette er for at:

- legen skal kunne bestemme om du skal ta Vosevi og hvor lenge.
- legen skal kunne bekrefte at behandlingen har virket og at du ikke lenger har hepatitt C-viruset.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 12 år og som veier mindre enn 30 kg. Bruk av Vosevi hos disse pasientene er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Vosevi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek dersom du er usikker.

Noen legemidler skal ikke tas sammen med Vosevi. Bruk av Vosevi sammen med noen av disse kan hindre at legemidlet ditt virker som det skal, eller forverre eventuelle bivirkninger:

- **rifampicin** og **rifabutin** (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
- **johannesurt** (et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon)
- **karbamazepin, fenobarbital** og **fenytoin** (legemidler som brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfall)
- **rosuvastatin** (et legemiddel som brukes til å behandle høyt kolesterol i blodet eller minske risikoen for visse hjerte- og karhendelser)

- **dabigatran** (et legemiddel som brukes til å forebygge blodpropp)
- **etinylostradiol**holdige legemidler, inkludert mange prevensjonsmidler.

Si fra til legen eller apoteket dersom du tar noen av legemidlene nedenfor:

- **amiodarone** som brukes mot uregelmessig hjerterytme
- **rifapentin** (et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner, inkludert tuberkulose)
- **okskarbazepin** (legemiddel som brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfoll)
- **tenofovirdisoproksilfumarat**, eller andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksilfumarat, som brukes til å behandle HIV-infeksjon
- **atazanavir**, **efavirenz** eller **lopinavir**, som brukes til å behandle HIV-infeksjon
- **digoksin**, som brukes til å behandle hjertelidelser
- **modafinil** som brukes til behandling av søvnforstyrrelser
- **atorvastatin**, **pravastatin** eller **andre statiner**, som brukes til å behandle høyt kolesterol
- **ciklosporin** som brukes til å svekke immunsystemet.

Bruk av Vosevi sammen noen av disse kan hindre legemidlene dine fra å virke som de skal, eller gjøre bivirkningene verre. Det kan hende at legen din er nødt til å gi deg et annet legemiddel eller justere dosen av legemidlet du tar.

- **Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker legemidler som brukes til å behandle **magesår**, **halsbrann** eller **sure oppstøt**, da de kan minske mengden velpatasvir i blodet ditt. Disse legemidlene inkluderer:
 - syrenøytraliserende midler (f.eks. aluminium/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat). Disse skal tas minst 4 timer før eller 4 timer etter Vosevi
 - protonpumpehemmere (f.eks. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol). Dersom du trenger høye doser av disse legemidlene, kan legen gi deg et annet legemiddel i stedet for eller justere dosen på legemidlet du bruker
 - H₂-reseptorantagonister (som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Dersom du trenger høye doser av disse legemidlene kan det hende legen din gir deg et annet legemiddel eller justerer dosen av legemidlet du tar.

Disse legemidlene kan redusere mengden Vosevi i blodet. Hvis du tar ett eller flere av disse legemidlene, vil legen enten gi deg et annet legemiddel for magesår, halsbrann eller sure oppstøt, eller anbefale hvordan og når du skal ta det legemidlet.

- **Snakk med lege eller apotek** dersom du tar **warfarin** eller **andre lignende legemidler** kalt vitamin K-antagonister, som er blodfortynnende. Legen din må kanskje ta hyppigere blodprøver av deg for å se hvor godt blodet koagulerer.
- Leverfunksjon kan bli endret under behandling av hepatitt C, noe som kan påvirke andre legemidler (f.eks. legemidler som brukes til å undertrykke immunsystemet osv.). Det er mulig legen din må overvåke disse andre legemidlene du tar nøye og foreta justeringer etter at du begynner å bruke Vosevi.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid, ammer barnet ditt eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Vosevi er ikke anbefalt under graviditet. Effektene av Vosevi under graviditet er ikke kjent.

Amming

Du må ikke amme under behandling med Vosevi. Noen av virkestoffene i Vosevi kan gå over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Vosevi påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Vosevi inneholder laktose

- **Si fra til legen din dersom du er laktoseintolerant eller intolerant overfor andre sukkertyper.** Vosevi inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Vosevi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen av Vosevi er **én 400 mg/100 mg/100 mg tablett eller to 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, tatt én gang daglig i 8 eller 12 uker.**

Ta Vosevi som anbefalt av legen din.

Svelg tablett(e) hel(e) med mat. Ikke tygg, knus eller del tablett(e), da den smaker svært bittert.

Nyreproblemer

Informér legen din dersom du har **nyreproblemer** eller går til **nyredialyse**, fordi Vosevi ikke har blitt grundig undersøkt hos pasienter med alvorlige nyreproblemer.

Leverproblemer

Vosevi skal ikke brukes dersom du har moderate eller alvorlige leverproblemer.

Dersom du tar et syrenøytraliserende middel, må du ta det minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Vosevi.

Dersom du kaster opp etter at du har tatt Vosevi, kan det påvirke mengden av Vosevi i blodet. Dette kan gjøre at Vosevi ikke virker som det skal.

- Dersom du kaster opp **mindre enn 4 timer etter** at du har tatt Vosevi, skal du ta en ny dose.
- Dersom du kaster opp **mer enn 4 timer etter** at du har tatt Vosevi, trenger du ikke ta en ny dose før den neste dosen skal tas.

Dersom du tar for mye av Vosevi

Dersom du tar mer enn anbefalt dose Vosevi, kan du ha økt risiko for bivirkninger med dette legemidlet (*se avsnitt 4 Mulige bivirkninger*).

Kontakt lege eller nærmeste akuttmottak umiddelbart for å få råd om hva du skal gjøre. Ha boksen med deg slik at du enkelt kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Vosevi

Det er viktig å ikke glemme en dose med dette legemidlet.

Dersom du glemmer en dose, beregn hvor lenge det er siden du sist tok Vosevi:

- **Hvis du husker det innen 18 timer** etter at du skulle ha tatt Vosevi, må du ta den glemte dosen så raskt som mulig. Ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er 18 timer eller mer** etter at du skulle ha tatt Vosevi, vent og ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser rett etter hverandre).

Ikke avbryt behandling med Vosevi

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet med mindre legen din sier at du skal gjøre det. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingsforløpet slik at legemidlet får best mulig sjanse til å kurere hepatitt C-virusinfeksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

Slutt å ta Vosevi og oppsøk legehjelp umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer:

- hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen (angioødem) (*en mindre vanlig bivirkning - kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*)
- utbredt alvorlig utslett med hudavskalling som kan følges av feber, influensalignende symptomer, blemmer i munn, øyne og/eller kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom) (*hyppigheten av bivirkningen er ikke kjent*)

Andre bivirkninger som kan oppstå

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- diaré
- kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- magesmerter
- nedsatt appetitt
- oppkast
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale verdier i laboratorietest av leverfunksjon (total bilirubin)
- utslett

Sjeldne bivirkninger

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- muskelspasmer

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vosevi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vosevi

- **Virkestoffer er** sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir og 100 mg voksilaprevir eller 200 mg sofosbuvir, 50 mg velpatasvir og 50 mg voksilaprevir.

- **Andre innholdsstoffer er**

Tablettkjerne:

Kollodial vannfri silika, kopovidon, krysskarmellosenatrium (E468), laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Filmdrasjering:

Jernoksid, sort (E172), jernoksid, rødt (E172), jernoksid, gult (E172), makrogol (E1521), polyvinylalkohol (E1203), talkum (E553b), titandioksid (E171)

Hvordan Vosevi ser ut og innholdet i pakningen

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter er beige, kapselformede tabletter, med "GSI" gravert på den ene siden og "3" på den andre siden. Tabletten er 20 mm lang og 10 mm bred.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter er beige, ovale tabletter, med "GSI" gravert på den ene siden og "SVV" på den andre siden. Tabletten er 15 mm lang og 8 mm bred.

Tablettene er pakket i plastbokser med barnesikret kork. Hver boks inneholder silikagel (tørremiddel) som må holdes i boksen for å beskytte tablettene. Silikagelen ligger i en egen pose eller boks og må ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelse er tilgjengelig for både 400 mg/100 mg/100 mg og 200 mg/50 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter:

- ytteresker som inneholder 1 boks med 28 filmdrasjerte tabletter

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle pålagte PASS-sluttrapporten for legemidlet/-midlene nevnt ovenfor har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Observasjonsstudien og den systematiske oversikten/metaanalysen viste ikke økt risiko for tilbakefall av hepatocellulært karsinom hos pasienter behandlet med direktevirkende antivirale midler. Forpliktelsen til å utføre DAA-PASS-studie anses oppfylt, og de respektive legemidlene bør fjernes fra listen over legemidler som er under ytterligere overvåking.

På grunnlag av de tilgjengelige dataene om PASS-sluttrapporten har PRAC derfor vurdert det slik at det er nødvendig med endringer i produktinformasjonen.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemidlet/-midlene nevnt ovenfor mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet/-midlene er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP mener at det er nødvendig å endre vilkårene for markedsføringstillatelse(n) for legemidlet/-midlene nevnt ovenfor.