

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir och 100 mg voxilaprevir.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 111 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Beige, kapselformad, filmdragerad tablett med måtten 10 mm x 20 mm, präglad med ”GSI” på den ena sidan och med ”3” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vosevi är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Vosevi ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HCV-infektion.

Dosering

Rekommenderad dos av Vosevi är en tablett som tas oralt, en gång dagligen med föda (se avsnitt 5.2).

Rekommenderade behandlingstider för alla genotyper av HCV visas i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade behandlingstider för Vosevi för alla genotyper av HCV

Patientpopulation	Behandlingstid
DAA-naiva patienter utan cirros	8 veckor
DAA-naiva patienter med kompenserad cirros	12 veckor 8 veckor kan övervägas hos patienter med infektion av genotyp 3 (se avsnitt 5.1)
DAA-erfarna patienter* utan cirros eller med kompenserad cirros	12 veckor

DAA: direktverkande antivirala läkemedel

* I kliniska studier hade DAA-erfarna patienter exponerats för kombinationsbehandlingar som innehöll något av följande: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (administrerat med sofosbuvir och velpatasvir i mindre än 12 veckor)

Missad dos

Om en dos av Vosevi glöms och upptäcks inom 18 timmar efter den normala tidpunkten ska patienten instrueras att ta tablettens så snart som möjligt och patienten ska sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om det har gått mer än 18 timmar ska patienten instrueras att vänta och ta nästa dos av Vosevi vid den vanliga tidpunkten. Patienter ska instrueras att inte ta dubbel dos av Vosevi.

Patienterna ska instrueras att om kräkning inträffar inom 4 timmar efter dosintag ska en ny tablett Vosevi tas. Om kräkning inträffar mer än 4 timmar efter dosintag krävs ingen ytterligare dos av Vosevi (se avsnitt 5.1).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Vosevi krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för Vosevi har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) eller dialyskrävande terminal njursvikt (ESRD) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Vosevi krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-Turcotte [CPT] klass A). Vosevi rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B eller C) (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vosevi för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tablettens hel, med föda (se avsnitt 5.2). På grund av den bittra smaken bör den filmdragerade tablettens inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med läkemedel som är starka P-glykoprotein (P-gp)- och/eller starka cytokrom P450 (CYP)-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, johannesört [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med rosuvastatin eller dabigatranetexilat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med läkemedel som innehåller etinylestradiol, som kombinerade p-piller eller p-ringar (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron var begränsad under den kliniska utvecklingen av sofosbuvir. Fallen är potentiellt livshotande och amiodaron får därför bara ges till patienter som får Vosevi när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna noga övervakas vid insättningen av Vosevi. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska kontinuerligt övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning vid behandling med Vosevi även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med Vosevi.

Alla patienter som får Vosevi i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

Samtidig infektion med HCV/HBV

Det finns inga data om användningen av Vosevi för patienter med samtidig infektion av HCV/hepatit B-virus (HBV). Fall av reaktivering av HBV, vissa av dem dödliga, har rapporterats under och efter behandling med DAA. HBV-screening bör utföras på alla patienter innan behandling inleds. Patienter med samtidig HCV/HBV-infektion löper risk för reaktivering av HBV, och ska därför övervakas och behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Vosevi krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (CPT klass A). Vosevi rekommenderas inte för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B eller C) (se avsnitt 5.2).

Levertransplanterade patienter

Säkerhet och effekt för Vosevi vid behandling av HCV-infektioner hos patienter som har genomgått levertransplantation har inte utvärderats. Behandling med Vosevi enligt rekommenderad dosering (se avsnitt 4.2) ska ske utifrån en bedömning av den potentiella nyttan och risken för den enskilda patienten.

Användning med måttliga P-gp-inducerare eller måttliga CYP-inducerare

Läkemedel som är måttliga P-gp- eller CYP-inducerare (t.ex. oxkarbazepin, rifapentin, modafinil och efavirenz) kan sänka plasmakoncentrationen av sofosbuvir, velpatasvir och/eller voxilaprevir och leda till minskad terapeutisk effekt av Vosevi. Samtidig administrering av sådana läkemedel med Vosevi rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning med starka OATP1B-hämmare

Läkemedel som är starka OATP1B-hämmare (t.ex. ciklosporin) kan avsevärt öka plasmakoncentrationerna av voxilaprevir, för vilket säkerheten inte har fastställts. Samtidig administrering av starka OATP1B-hämmare med Vosevi rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning med vissa antiretrovirala behandlingar mot hiv

Vosevi har visats öka exponeringen av tenofovir vid användning tillsammans med en hiv-regim innehållande tenofovirdisoproxilfumarat och en farmakokinetisk förstärkare (ritonavir eller kobicistat). Säkerheten för tenofovirdisoproxilfumarat vid användning av Vosevi och en farmakokinetisk förstärkare har inte fastställts. Den potentiella risken och nyttan associerad med samtidig administrering av Vosevi och fast doskombinationstablett innehållande elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofovirdisoproxilfumarat administrerat tillsammans med en bostrad hiv-proteashämmare (t.ex. darunavir) bör övervägas, särskilt hos patienter med ökad risk för nedsatt njurfunktion. Patienter som får Vosevi samtidigt med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller med tenofovirdisoproxilfumarat och en bostrad hiv-proteashämmare ska övervakas för tenofovirassocierade biverkningar. Se produktresumén för tenofovirdisoproxilfumarat, emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat för rekommendationer om kontroll av njurfunktionen.

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med DAA har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med DAA ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med DAA påbörjas.

Hjälpämnen

Vosevi innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör följaktligen inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Vosevi innehåller sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir kan alla interaktioner som har identifierats med dessa aktiva substanser förekomma med Vosevi.

Farmakokinetiska interaktioner

Vosevis potential att påverka andra läkemedel

Velpatasvir och voxilaprevir är hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1 och OATP1B3. Samtidig administrering av Vosevi med läkemedel som är substrat för dessa transportörer kan öka exponeringen för sådana läkemedel. Läkemedel som är känsliga substrat för dessa transportörer och för vilka förhöjda plasmanivåer associeras med allvarliga händelser är kontraindicerade (se tabell 2). Dabigatranetexilat (P-gp-substrat) och rosuvastatin (OATP1B- och BCRP-substrat) är kontraindicerade (se avsnitt 4.3 och tabell 2).

Andra läkemedels potential att påverka Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP. Velpatasvir och voxilaprevir är substrat för läkemedelstransportörerna OATP1B1 och OATP1B3. *In*

in vitro har en långsam metabolisk omsättning av velpatasvir observerats primärt med CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4, och av voxilaprevir primärt med CYP3A4.

Läkemedel som kan minska plasmaexponeringen för Vosevi

Läkemedel som är starka P-gp-inducerare eller starka inducerare av CYP2B6, CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, rifabutin, johannesört, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) kan sänka plasmakoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir och/eller voxilaprevir och medföra minskad terapeutisk effekt av Vosevi. Användning av sådana läkemedel med Vosevi är kontraindicerade (se avsnitt 4.3 och tabell 2).

Läkemedel som är måttliga P-gp-inducerare eller måttliga CYP-inducerare (t.ex. oxkarbazepin, rifapentin, modafinil och efavirenz) kan sänka plasmakoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir och/eller voxilaprevir och leda till minskad terapeutisk effekt av Vosevi. Samtidig administrering med sådana läkemedel rekommenderas inte med Vosevi (se avsnitt 4.4 och tabell 2).

Läkemedel som kan öka plasmaexponeringen för Vosevi

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar P-gp eller BCRP kan öka plasmakoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir. Läkemedel som hämmar OATP1B, CYP2B6, CYP2C8, eller CYP3A4 kan öka plasmakoncentrationerna av velpatasvir eller voxilaprevir. Användningen av starka OATP1B-hämmare (t.ex. ciklosporin) med Vosevi rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och tabell 2). Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med Vosevi som medieras via P-gp-, BCRP- och CYP-hämmare förväntas inte; Vosevi kan administreras samtidigt med P-gp-, BCRP- och CYP-hämmare.

Farmakodynamiska interaktioner

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Vosevi, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Patienter som behandlas med läkemedel som innehåller etinylestradiol

Samtidig användning med läkemedel som innehåller etinylestradiol kan öka risken för alaninaminotransferas (ALT)-förhöjning och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och tabell 2).

Interaktioner mellan Vosevi och andra läkemedel

Tabell 2 innehåller en lista med fastställda eller potentiella kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner (där 90 % konfidensintervall [KI] för kvoten för geometriska minstakvadratmedelvärdena låg inom "↔", låg över "↑" eller låg under "↓" de förutbestämda interaktionsgränserna). De läkemedelsinteraktioner som beskrivs bygger på studier utförda med antingen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, dess komponenter (sofosbuvir, velpatasvir och/eller voxilaprevir) eller är förutsedda läkemedelsinteraktioner som kan förekomma med Vosevi. Tabellen är inte heltäckande.

Tabell 2: Interaktioner mellan Vosevi och andra läkemedel

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
SYRAHÄMMANDE MEDEL					
<i>Antacida</i>					
T.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid; kalciumkarbonat (ökat pH i magsäcken minskar velpatasvirs löslighet)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Det bör gå 4 timmar mellan administrering av antacida och Vosevi.
<i>H₂-receptorantagonister</i>					
Famotidin (40 mg engångsdos) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg engångsdos) ^c Famotidin doserat samtidigt med Vosevi Cimetidin ^d Nizatidin ^d Ranitidin ^d (ökat pH i magsäcken minskar velpatasvirs löslighet)	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↔	↔		H ₂ -receptorantagonister kan administreras samtidigt med eller med ett tidsintervall från Vosevi vid en dos som inte överstiger doser jämförbara med famotidin 40 mg två gånger dagligen.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg engångsdos) + sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir (400/100/100 mg engångsdos) ^c Famotidin doserat 12 timmar före Vosevi (ökat pH i magsäcken minskar velpatasvirs löslighet)	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<i>Protonpumpshämmare</i>					
Omeprazol (20 mg en gång dagligen) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg engångsdos) ^c	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonpumpshämmare kan administreras med Vosevi vid en dos som inte överskrider doser jämförbara med omeprazol

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg engångsdos) ^c	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
Omeprazol doserat 4 timmar efter Vosevi (ökat pH i magsäcken minskar velpatasvirs löslighet)	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARYTMIKA					
Amiodaron	Interaktionen har inte studerats. Effekt på amiodaron-, voxilaprevir-, velpatasvir- och sofosbuvirkoncentrationer är okänd.				Använd endast om inga andra alternativ finns. Noggrann övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med Vosevi (se avsnitt 4.4 och 4.8).
Digoxin	Interaktion endast studerad med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Samtidig administrering av Vosevi med digoxin kan öka koncentrationen av digoxin. Försiktighet krävs och övervakning av terapeutisk digoxinkoncentration rekommenderas.
Digoxin (0,25 mg engångsdos) ^e + velpatasvir (100 mg engångsdos) (hämning av P-gp)	Effekten på velpatasvirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observerat:</i> Digoxin				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatranetexilat (75 mg engångsdos) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/ 100 mg engångsdos) + voxilaprevir (100 mg engångsdos) ^f (hämning av P-gp)	Effekt på sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Observerat:</i> Dabigatran				Vosevi är kontraindicerat med dabigatranetexilat (se avsnitt 4.3).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Edoxaban (hämmning av OATP1B1)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Edoxaban (aktiv metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Samtidig administrering av Vosevi med edoxaban rekommenderas inte. Skulle användning av direkt Xa-hämmare betraktas som nödvändigt, kan apixaban eller rivaroxaban övervägas.
Vitamin K-antagonister (leverfunktionsförändringar under behandling med Vosevi).	Inga interaktionsstudier har utförts.				Noggrann övervakning av INR rekommenderas när Vosevi administreras samtidigt med alla vitamin K-antagonister.
ANTIPILEPTIKA					
Fenytoin Fenobarbital (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi är kontraindicerat med fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi är kontraindicerat med karbamazepin (se avsnitt 4.3).
ANTIMYKOTIKA					
Ketokonazol (hämmning av P-gp och CYP3A)	Interaktionen har endast studerats med velpatasvir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Ingen dosjustering av Vosevi eller ketokonazol krävs.
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen) + velpatasvir (100 mg engångsdos) ^f Itrakonazol ^d Posakonazol ^d Isavukonazol ^d (hämmning av P-gp och CYP3A)	Effekten på ketokonazolexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Ketokonazol <i>Observerat:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Vorikonazol (hämmning av CYP3A)	Interaktionen har endast studerats med voxilaprevir. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Ingen dosjustering av Vosevi eller vorikonazol krävs.
Vorikonazol (200 mg två gånger dagligen)+ voxilaprevir (100 mg engångsdos) ^f	<i>Observerat:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL					
Rifampicin (engångsdos) (hämning av OATP1B)	Interaktion har endast studerats med velpatasvir och voxilaprevir. <i>Förväntat:</i> ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Vosevi är kontraindicerat med rifampicin (se avsnitt 4.3).
Rifampicin (600 mg engångsdos) + velpatasvir (100 mg engångsdos) ^f	<i>Observerat:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg engångsdos) + voxilaprevir (100 mg engångsdos) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (flergångsdos) (induktion av P-gp och CYP)	Effekten på rifampicinexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg en gång dagligen + sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^f	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen + velpatasvir (100 mg engångsdos) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg en gång dagligen + voxilaprevir (100 mg engångsdos) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutin Rifapentin (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi är kontraindicerat med rifabutin (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Vosevi med rifapentin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: OMVÄNT TRANSKRIPTASHÄMMARE					
Tenofovirdisoproxil- fumarat (hämning av P-gp)	Vosevi har visat sig öka exponeringen av tenofovir (P-gp-hämning). Det skedde en ökning av exponeringen för tenofovir (AUC och C _{max}) på omkring 40 % vid samtidig behandling med Vosevi och darunavir + ritonavir + tenofovirdisoproxilfumarat/emtricitabin. Patienter som får tenofovirdisoproxilfumarat och Vosevi samtidigt ska övervakas för tenofovirdisoproxilfumarat-associerade biverkningar. Se produktresumén för läkemedlet som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat för rekommendationer gällande kontroll av njurfunktion (se avsnitt 4.4).				

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
Efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (600/200/300 mg/en gång dagligen) ^g + sofosbuvir /velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{f,h} (induktion av CYP)	Interaktion endast studerad med sofosbuvir/velpatasvir <i>Förväntat:</i> ↓ Voxilaprevir				Samtidig administrering av Vosevi med efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
	<i>Observerat:</i> Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirafenamid (200/25/25 mg en gång dagligen) ⁱ + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en gång dagligen) + voxilaprevir (100 mg en gång dagligen) ^f	<i>Observerat:</i> Rilpivirin	↔	↔	↔	Ingen dosjustering av Vosevi eller emtricitabin/rilpivirin/ tenofovirafenamid krävs.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: HIV-PROTEASHÄMMARE					
Atazanavir bostrat med ritonavir (300 + 100 mg engångsdos) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg engångsdos) ^f (hämmning av OATP1B, P-gp och CYP3A)	Effekt på atazanavir- och ritonavirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Samtidig administrering av Vosevi med atazanavir väntas öka koncentrationen av voxilaprevir. Samtidig administrering av Vosevi med regimer som innehåller atazanavir rekommenderas inte.
	<i>Observerat:</i> Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58;2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		
Darunavir bostrat med ritonavir (800 + 100 mg en gång dagligen) + emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen) ^k + sofosbuvir/ velpatasvir /voxilaprevir (400/100/100 mg en gång dagligen) + voxilaprevir (100 mg en gång dagligen) ^f (hämmning av OATP1B, P-gp och CYP3A)	<i>Observerat:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Ingen dosjustering av Vosevi, darunavir (ritonavir, bostrat) eller emtricitabin/ tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir (hämmning av OATP1B)	Interaktion inte studerad. <i>Förväntat:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Samtidig administrering av Vosevi med regimer som innehåller lopinavir rekommenderas inte.
ANTIVIRALA HIV-LÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE					
Raltegravir (400 mg två gånger dagligen) ^l + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg en gång dagligen) ^k + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^{f, h}	Interaktion endast studerad med sofosbuvir/velpatasvir <i>Förväntat:</i> ↔ Voxilaprevir				Ingen dosjustering av Vosevi, raltegravir eller emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat krävs.
	<i>Observerat:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200/10 mg en gång dagligen) ^m + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en gång dagligen) + voxilaprevir (100 mg en gång dagligen) ^f (hämmning av OATP1B, P-gp/BCRP och CYP3A)	<i>Observerat:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Ingen dosjustering av Vosevi eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat krävs.
	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)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegravir (50 mg en gång dagligen) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg en gång dagligen) ^h	Interaktion endast studerad med sofosbuvir/velpatasvir <i>Förväntat:</i> ↔ Voxilaprevir				Ingen dosjustering av Vosevi eller dolutegravir krävs.
	<i>Observerat:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL					
Johannesört (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi är kontraindicerat med johannesört (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE					
Rosuvastatin	Effekt på velpatasvir och voxilaprevir har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi är kontraindicerat med rosuvastatin (se avsnitt 4.3).
Rosuvastatin (10 mg engångsdos) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en gång dagligen + voxilaprevir (100 mg en gång dagligen) ^f (hämmning av OATP1B och BCRP)	<i>Observerat:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatin	Effekten på sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatin kan administreras med Vosevi vid en dos som inte överstiger pravastatin 40 mg.
Pravastatin (40 mg engångsdos) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en gång dagligen) + voxilaprevir (100 mg en gång dagligen) ^f (hämmning av OATP1B)	<i>Observerat:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Andra statiner (hämmning av OATP1B)	Effekten på atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin och simvastatin har inte studerats.				Interaktioner med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan inte uteslutas. Samtidig administrering med Vosevi rekommenderas inte.
NARKOTISKA ANALGETIKA					
Metadon	Interaktion har endast studerats med sofosbuvir <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Ingen dosjustering av Vosevi eller metadon krävs.
Metadon (underhållsbehandling med metadon [30 till 130 mg dagligen]) + sofosbuvir (400 mg en gång dagligen) ^f	<i>Observerat:</i> R-metadon	↔	↔	↔	
	S-metadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Läkemedel efter terapeutiskt område/möjlig verkningsmekanism	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) ^{a,b}				Rekommendation avseende samtidig administrering med Vosevi
	AKTIV	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciklosporin (600 mg engångsdos) ^f + sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^e (hämmning av OATP1B eller P-gp eller BCRP)	<i>Observerat:</i> Ciklosporin	↔	↔		Samtidig administrering av Vosevi med ciklosporin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciklosporin (600 mg engångsdos) ^e + velpatasvir (100 mg engångsdos) ^f	Ciklosporin	↔	↓0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciklosporin (600 mg engångsdos) ^e + voxilaprevir (100 mg engångsdos) ^f	Ciklosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Takrolimus	Effekten på velpatasvir- eller voxilaprevirexponering har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Ingen dosjustering av Vosevi eller takrolimus krävs.
Takrolimus (5 mg engångsdos) ^e + sofosbuvir (400 mg engångsdos) ^f	<i>Observerat:</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)		
P-PILLER					
Norgestim/etinylostradiol (norgestim 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ etinylostradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en gång dagligen) + voxilaprevir (100 mg en gång dagligen) ^f	<i>Observerat:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi är kontraindicerat med läkemedel som innehåller etinylostradiol (se avsnitt 4.3). Alternativa preventivmetoder (t.ex. preventivmedel som endast innehåller progestin eller hormonfria preventivmetoder) ska beaktas.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinylostradiol	↔	↔	↔	
STIMULANTIA					
Modafinil (induktion av P-gp och CYP)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Samtidig administrering av Vosevi med modafinil rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

a. Genomsnittlig kvot (90 % CI) för farmakokinetiska parametrar för läkemedel vid samtidig administrering med ett studieläkemedel eller i kombination med båda studieläkemedlen. Ingen effekt = 1,00.

b. Alla interaktionsstudier utfördes på friska frivilliga.

c. Nedre gräns för när ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70 %.

d. Dessa är läkemedel i en klass där likartade interaktioner kan förutses.

e. Bioekvivalens-/ekvivalensgränser 80–125 %.

f. Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 70–143 %.

g. Administrerat som efavirenz, emtricitabin och tenofovir DF i fast doskombination.

- h. Administrerat som sofosbuvir, velpatasvir i fast doskombination.
- i. Administrerat som emtricitabin, rilpivirin och tenofoviralfenamid i fast doskombination.
- k. Administrerat som emtricitabin, tenofoviridisoproxilfumarat i fast doskombination.
- l. Gränser inom vilka ingen farmakokinetisk interaktion förekommer 50–200 %.
- m. Administrerat som elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralfenamid i fast doskombination.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir eller Vosevi hos gravida kvinnor.

Sofosbuvir

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det har inte varit möjligt att utförligt bestämma exponeringsmarginaler uppnådda för sofosbuvir hos råtta jämfört med exponeringen för människa vid rekommenderad klinisk dos (se avsnitt 5.3).

Velpatasvir

Djurstudier har visat på en möjlig koppling till reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Voxilaprevir

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Vosevi under graviditet.

Amning

Det är okänt om sofosbuvir eller metaboliter av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir utsöndras i bröstmjolk.

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att velpatasvir och metaboliter av sofosbuvir utsöndras i mjölk. När voxilaprevir administrerades till lakterande råttor detekterades det i plasman hos diande ungar.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Vosevi ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Inga humandata om effekten av Vosevi på fertilitet är tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir har några skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vosevi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Säkerhetsutvärderingen för Vosevi grundades på data från kliniska studier i fas 2 och 3 i vilka 1 383 patienter fick sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir eller sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir i 8 eller 12 veckor.

Andelen patienter som avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar var 0,1 % för patienter som fick sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor. Inga patienter som fick sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar.

Biverkningar listas nedan per organsystemklass och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), eller mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$).

Tabell 3: Läkemedelsbiverkningar identifierade med Vosevi

Frekvens	Läkemedelsbiverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga	diarré, illamående
Vanliga	buksmärta, minskad aptit, kräkningar
<i>Hud och subkutant:</i>	
Mindre vanliga	utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga	myalgi
Mindre vanliga	muskelspasmer
<i>Laboratorieundersökningar:</i>	
Vanliga	förhöjt totalt bilirubin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har observerats vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Hudsjukdomar:

Okänd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Laboratorieavvikelser

Totalt bilirubin

I fas 3-studierna observerades förhöjningar av totalt bilirubin på mindre än eller lika med 1,5 x den övre gränsen för normalt hos 4 % av patienterna utan cirros och 10 % av patienterna med kompenserad cirros, på grund av hämning av OATP1B1 och OATP1B3 med voxilaprevir. Nivåerna av totalt bilirubin sjönk efter avslutad behandling med Vosevi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

De högsta dokumenterade doserna av sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir var engångsdoser på 1 200 mg, 500 mg respektive 900 mg. I studier av sofosbuvir och velpatasvir på friska frivilliga sågs inga ogynnsamma effekter vid dessa dosnivåer, och biverkningar förekom med likartad frekvens och svårighetsgrad som i placebogrupporna. De vanligaste biverkningarna hos patienter som fick voxilaprevir 900 mg var diarré (34 %), illamående (17 %) och huvudvärk (9 %).

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Vosevi. Om överdosering sker, måste patienten övervakas för tecken på toxicitet. Behandling av överdosering av Vosevi består av allmänna understödjande åtgärder, däribland övervakning av vitala tecken liksom observation av patientens

kliniska status. Hemodialys kan effektivt avlägsna den huvudsakliga cirkulerande metaboliten av sofosbuvir, GS-331007, med en extraktionskvot på 53 %. Hemodialys resulterar sannolikt inte i något betydande avlägsnande av velpatasvir eller voxilaprevir eftersom velpatasvir och voxilaprevir i hög grad är bundna till plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande, ATC-kod: J05AP56

Verkningsmekanism

Sofosbuvir är en pan-genotypisk hämmare av hepatit C-virusets NS5B RNA-beroende RNA-polymeras, som är nödvändigt för virusreplikation. Sofosbuvir är en nukleotid prodrug som metaboliseras intracellulärt till det farmakologiskt aktiva uridinanalogtrifosfatet (GS-461203), som kan inkorporeras i HCV-RNA av NS5B-polymeras och verka som en kedjeterminator. I en biokemisk analys hämmade GS-461203 polymerasaktiviteten för rekombinant NS5B från HCV-genotyp 1b, 2a, 3a och 4a. GS-461203 hämmar varken humant DNA- eller RNA-polymeras eller mitokondriellt RNA-polymeras.

Velpatasvir är en pan-genotypisk HCV-hämmare riktad mot HCV NS5A-proteinet, som är nödvändigt för virusreplikation.

Voxilaprevir är en pan-genotypisk hämmare av HCV NS3/4A-proteaset. Voxilaprevir verkar som en icke-kovalent- reversibel hämmare av NS3/4A-proteaset.

Antiviral aktivitet

Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) för sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir mot fullängds- eller chimära NS5A-, NS5B- och NS3-proteaskodande replikoner från laboriestedstammar presenteras i tabell 4. EC_{50} -värdena för sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir mot kliniska isolat presenteras i tabell 5.

Tabell 4: Aktiviteten hos sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir mot fullängds- eller chimära laboriestedreplikoner

Replikongenotyp	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a	Voxilaprevir 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 = ej tillgängligt

a. Medelvärde från flera experiment med samma laboriestedreplikon.

b. Stabila chimära 1b-replikoner med NS5B-gener av genotyp 2b, 5a eller 6a användes för tester.

c. Data från olika stammar med fullängds-NS5A-replikoner eller chimära NS5A-replikoner med fullängds-NS5A-gener som har L31- eller M31-polymorfismer.

d. Data från en chimär NS5A-replikon med aminosyrorna 9–184 från NS5A

e. Stabila cellinjer som uttrycker Renilla-luciferaskodande replikoner.

f. Data har erhållits från transient transfekterade replikoner.

Tabell 5: Sofosbuvir-, velpatasvir- och voxilapreviraktivitet mot transienta replikoner med NS5A, NS5B eller NS3-proteas från kliniska isolat

Replikongenotyp	Replikoner med NS5B från kliniska isolat		Replikoner med NS5A från kliniska isolat		Replikoner med NS3-proteas från kliniska isolat	
	Antal kliniska isolat	Median-EC ₅₀ för sofosbuvir, nM (intervall)	Antal kliniska isolat	Median-EC ₅₀ för velpatasvir, nM (intervall)	Antal kliniska isolat	Median-EC ₅₀ för voxilaprevir, nM (intervall)
1a	67	62 (29–128)	23	0,019 (0,011–0,078)	58	0,59 (0,14–19,16)
1b	29	102 (45–170)	34	0,012 (0,005–0,500)	29	0,50 (0,19–2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006–0,364)	18	2,8 (1,78–6,72)
2b	14	30 (14–81)	16	0,002 (0,0003–0,007)	43	2,1 (0,92–8,3)
3a	106	81 (24–181)	38	0,005 (0,002–1,871)	32	6,3 (1,3–21,48)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001–0,004)	58	0,52 (0,12–1,7)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004–0,011)	11	0,85 (0,41–1,1)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002–0,006)	1	1,15 NA
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001–0,019)	16	1,8 (0,87–5,63)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005–0,113)	15	2,7 (0,23–7,35)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005–0,433)	12	0,2 (0,12–0,43)

NA = ej tillgängligt

Närvaro av 40 % humant serum hade ingen effekt på sofosbuvir HCV-hämmande aktivitet men gav en 13- respektive 6,8-faldig minskning av velpatasvir och voxilaprevir HCV-hämmande aktivitet mot HCV-replikoner från genotyp 1a.

Resistens

I cellodling

För sofosbuvir selekterades NS5B-substitutionen S282T i genotyp 1-6-replikoner och associerades med 2- till 18-faldig känslighet för sofosbuvir.

För velpatasvir i genotyp 1-6-replikoner, var resistensassocierade substitutioner selekterade i 2 eller flera genotyper L31I/V och Y93H. Riktad mutagenes mot NS5A-resistensassocierade varianter (RAV) visade att substitutioner som gav en > 100-faldig minskning av velpatasvirkänsligheten är M28G, A92K och Y93H/N/R/W i genotyp 1a, A92K i genotyp 1b, C92T och Y93H/N i genotyp 2b, Y93H i genotyp 3, och L31V och P32A/L/Q/R i genotyp 6. Ingen enskild RAV som testades för genotyp 2a, 4a eller 5a visade en > 100-faldig minskning av velpatasvirkänsligheten.

För voxilaprevir i genotyp 1-6-replikoner, var resistensassocierade substitutioner selekterade i 2 eller fler genotyper Q41H, A156V/T/L och D168E/H/Y. Riktad mutagenes av kända NS3 RAV visade att substitutioner som gav en >100-faldig minskning av voxilaprevirkänsligheten är A156V, A156T eller A156L i genotyp 1a, 1b, 2a, 3a och 4. Ingen enskild RAV som testades för genotyp 2b, 5a eller 6a gav en >100-faldig minskning av voxilaprevirkänsligheten.

För både velpatasvir och voxilaprevir visade kombinationer av RAV ofta större minskningar av känslighet än enskilda RAV var för sig.

Korsresistens i cellodling

Voxilaprevir är aktivt *in vitro* mot de flesta NS3 RAV som ger resistens mot första generationens NS3/4A-proteashämmare. Dessutom är velpatasvir aktivt *in vitro* mot de flesta av de NS5A RAV som ger resistens mot ledipasvir och daklatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir var fullt aktiva mot substitutioner associerade med resistens mot andra klasser av DAA med olika verkningsmekanismer, t.ex. var voxilaprevir fullt aktivt mot NS5A och NS5B NI RAV.

I kliniska studier

Studier på DAA-erfarna patienter

Av de 263 patienterna med erfarenhet av NS5A-hämmare som behandlats med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor i POLARIS-1 (se tabell 10), var det 7 av 263 (3 %) patienter (2 med genotyp 1, 4 med genotyp 3 och 1 med genotyp 4) som inte uppnådde ett kvarstående virologiskt svar (SVR12) och kvalificerade för resistensanalys; 6 fick recidiv och 1 fick virologiskt genombrott med farmakokinetiska data förenliga med bristande följsamhet med behandlingen. Patienten med genotyp 1a och virologiskt genombrott utvecklade NS5A RAV Y93H. En patient med genotyp 4d som fick recidiv utvecklade NS5A RAV Y93H. Inga NS3, NS5A eller NS5B nukleosidhämmare (NI)-RAV uppkom hos de andra 5 patienterna som fick recidiv.

Av de 182 DAA-erfarna patienterna som behandlats med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor i POLARIS-4 (se tabell 11), fick 1 av 182 (1 %) patienter recidiv och kvalificerade för resistensanalys. Inga NS3, NS5A eller NS5B NI RAV uppkom hos denna patient infekterad med genotyp 1a HCV.

Studier på DAA-naiva patienter

I behandlingsgruppen som fick sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i POLARIS-2 i 8 veckor (se tabell 12), kvalificerade totalt 21 av 501 (4 %) patienter (16 med genotyp 1, 2 med genotyp 2, 2 med genotyp 4 och 1 med genotyp 5) för resistensanalys på grund av recidiv. Av dessa 21 patienter hade 1 patient virus med uppkommande NS5A RAVs Q30R och L31M vid svikt. Inga NS3 och NS5B NI RAV uppkom hos någon av dessa 21 patienter vid svikt. I behandlingsgruppen som fick sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor, kvalificerade 3 av 440 (1 %) patienter (2 med genotyp 1, 1 med genotyp 4) för resistensanalys på grund av recidiv. Av dessa 3 patienter hade 1 patient (33 %) virus med uppkommande NS5A RAV Y93N vid svikt. Inga NS3 och NS5B NI RAV uppkom hos någon av dessa 3 patienter.

I behandlingsgruppen som fick sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i POLARIS-3 i 8 veckor (se tabell 14), kvalificerade 2 av 110 (2 %) patienter (genotyp 3) för resistensanalys på grund av recidiv. Inga NS3, NS5A eller NS5B NI RAV uppkom hos någon av dessa patienter. I behandlingsgruppen som fick sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor, kvalificerade 2 av 109 (2 %) patienter för resistensanalys på grund av virologisk svikt. Båda patienterna hade virus med uppkommande NS5A RAV Y93H vid svikt. Inga NS3 eller NS5B NI RAV uppkom hos någon av dessa patienter.

Effekt av resistensassocierade HCV-varianter vid baseline på behandlingsresultat

Studier på DAA-erfarna patienter

Analysen utfördes för att undersöka sambandet mellan redan existerande NS3 och NS5A-RAVs som förelåg vid baseline och behandlingsresultat för patienter som tidigare hade behandlats med DAA-regimer och som fick sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor i POLARIS-1 och POLARIS-4. Dessa visas i tabell 6.

Tabell 6: SVR12 hos DAA-erfarna patienter med eller utan baseline-NS3 eller NS5A RAV, per studie

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 12 veckor	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Ingen NS3 eller NS5A RAV	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Någon NS3 eller NS5A RAV	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Endast NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Endast NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 och NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
RAV ej fastställda för både NS3 och NS5A ^a	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Patienter med NS3- och/eller NS5A-gensekvenssvikt.

SVR12 uppnåddes hos 18 av 19 (95 %) patienter som vid baseline hade NS5B NI RAV i POLARIS-1, inklusive 2 patienter som hade virus med S282T NS5B NI RAV förutom NS5A RAV vid baseline. I POLARIS-4 hade totalt 14 patienter virus med NS5B NI RAV vid baseline och alla uppnådde SVR12.

Studier på DAA-naiva patienter

Analysen utfördes för att undersöka sambandet mellan befintliga baseline NS3 och NS5A RAV och behandlingsresultat för patienter som inte tidigare hade behandlats med DAA-regimer och fått sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor i POLARIS-2 och POLARIS-3. Dessa visas i tabell 7.

Tabell 7: SVR12 hos DAA-naiva patienter med och utan NS3 eller NS5A RAV vid baseline, efter studie

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir i 8 veckor	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Inga NS3 eller NS5A RAV	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Någon NS3 eller NS5A RAV	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Endast NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Endast NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 och NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
RAV ej fastställda för både NS3 och NS5A ^a	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Patienter med NS3- och/eller NS5A-gensekvenssvikt.

SVR12 uppnåddes hos alla 39 patienter som hade NS5B RAVs vid baseline i POLARIS-2 och hos 2 av 3 (67 %) patienter i POLARIS-3. NS5B NI RAV S282T detekterades inte hos någon patient i studierna POLARIS-2 och POLARIS-3. Bland patienter med genotyp 1a i POLARIS-2, var SVR12 87 % (53/61) för de med Q80K/L/R RAV och 94 % (99/105) för de utan Q80K/L/R RAV.

Klinisk effekt

Effekten av Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) utvärderades i fyra fas 3-studier, två studier med DAA-erfarna patienter och två studier med DAA-naiva patienter med HCV-infektion av genotyp 1 till 6 utan cirros eller med kompenserad cirros, så som sammanfattas i tabell 8. Demografiska data och baselinekarakteristika för alla studier beskrivs i tabell 9.

Tabell 8: Studier utförda med Vosevi

Studie	Population	Studiearmar och varaktighet (antal behandlade patienter)	Ytterligare uppgifter om studien
POLARIS-1 (randomiserad dubbelblind)	Patienter med erfarenhet av NS5A-hämmare, GT1-6, med eller utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 veckor (N=263) • Placebo 12 veckor (N=152) 	Placebokontrollerad studie i vilken patienter med GT1-infektion randomiserades i förhållandet 1:1 till SOF/VEL/VOX eller placebo i 12 veckor. Patienter med GT2-6-infektion rekryterades endast till 12-veckorsgruppen med SOF/VEL/VOX.

Studie	Population	Studiemark och varaktighet (antal behandlade patienter)	Ytterligare uppgifter om studien
POLARIS-4 (öppen)	DAA-erfarna patienter (som inte fått en NS5A-hämmare), GT1-6, med eller utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 veckor (N=182) • SOF/VEL 12 veckor (N=151) 	Patienter med GT1-3-infektion randomiserades i förhållandet 1:1 till SOF/VEL/VOX eller SOF/VEL i 12 veckor. Patienter med GT4-6-infektion rekryterades endast till 12-veckorsgruppen med SOF/VEL/VOX.
POLARIS-2 (öppen)	DAA-naiva patienter, GT1, 2, 4, 5 eller 6, med eller utan cirros GT3 utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 veckor (N=501) • SOF/VEL 12 veckor (N=440) 	Patienter med GT1-4 randomiserades i förhållandet 1:1 till SOF/VEL/VOX i 8 veckor eller SOF/VEL i 12 veckor. Patienter med GT5-6-infektion rekryterades endast till 8-veckorsgruppen med SOF/VEL/VOX.
POLARIS-3 (öppen)	DAA-naiva patienter med GT 3 och cirros	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 veckor (N=110) • SOF/VEL 12 veckor (N=109) 	Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till SOF/VEL/VOX i 8 veckor eller SOF/VEL i 12 veckor.

DAA: direktverkande antiviralmedel; GT: genotyp; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabell 9: Demografiska uppgifter och baselinekaraktistika för patienter som rekryterats till POLARIS-1, -2, -3 och -4

Patientfördelning	Studier med DAA-erfarna patienter		Studier med DAA-naiva patienter	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Ålder (år) median (intervall)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Manligt kön	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Etnicitet</i>				
Svart/afroamerikan	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Vit	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Latinamerikan	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotyp 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotyp 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotyp 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotyp 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotyp 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotyp 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
HCV RNA \geq 800 000 IE/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Kompenserad cirros	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Plats</i>				
USA	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Utanför USA	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Serumvärden för HCV-RNA mättes under de kliniska studierna med COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (version 2.0) med en lägsta kvantifieringsgräns (LLOQ) på 15 IE per ml. Kvarstående virologiskt svar (SVR12), definierat som HCV-RNA lägre än LLOQ, 12 veckor efter avslutad behandling, var det primära effektmåttet för att bestämma utläkningsfrekvensen.

Kliniska studier med DAA-erfarna patienter

Patienter med erfarenhet av NS5A-hämmare (POLARIS-1)

Tabell 10 visar SVR12 efter HCV-genotyp för POLARIS-1-studien. Mediantiden mellan tidigare DAA-svikt och den första dosen av Vosevi för patienter som rekryterats till POLARIS-1 var 39 veckor (intervall: 11 till 299 veckor). Inga patienter i placebogruppen uppnådde SVR4.

Tabell 10: SVR12 hos patienter med erfarenhet av NS5A-hämmare efter HCV-genotyp i studien POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 veckor (n = 263)								
	Totalt (alla GT) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Totalt ^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 för patienter utan 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
Recidiv ^d	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149)	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Övrigt ^e	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotyp

* De vanligaste föregående NS5A-hämmarna var ledipasvir (LDV) (51 %), daklatasvir (27 %) och ombitasvir (11 %).

a. En patient med obestämd genotyp uppnådde SVR12.

b. Fyra patienter hade andra genotyp 1-subtyper än genotyp 1a eller genotyp 1b; alla 4 patienterna uppnådde SVR12.

c. Farmakokinetiska data för den enda patienten med virologisk svikt under behandling var förenlig med bristande följsamhet med behandlingen.

d. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

e. Övrigt inkluderar patienter med saknade data och de som avbröt behandlingen före virologisk suppression.

DAA-erfarna vuxna som inte hade fått en NS5A-hämmare (POLARIS-4)

I tabell 11 presenteras SVR12 efter HCV-genotyp och virologiskt resultat för POLARIS-4-studien. Mediantiden mellan tidigare DAA-svikt och den första dosen av Vosevi eller sofosbuvir/velpatasvir för patienter som rekryterats till POLARIS-4 var 76 veckor (intervall: 10 till 549 veckor).

Tabell 11: SVR12 efter HCV-genotyp och virologiskt resultat i studien POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 veckor (n = 182)	SOF/VEL 12 veckor (n = 151)
Totalt SVR12	98 % (178/182)	90 % (136/151)
Genotyp 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotyp 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotyp 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotyp 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotyp 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotyp 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Resultat för patienter utan SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling ^a	0/182	1 % (1/151)
Recidiv ^b	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Övrigt ^c	2 % (3/182)	0/151

a. De flesta (85 %) av patienterna hade tidigare sviktat på en regim som innehöll sofosbuvir.

b. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

c. Övrigt inkluderar patienter med saknade data och de som avbröt behandlingen före virologisk suppression.

Kliniska studier med DAA-naiva patienter

DAA-naiva vuxna med HCV-infektion av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 (POLARIS-2)

Tabell 12 visar SVR12 efter HCV-genotyp och virologiskt resultat för POLARIS-2-studien.

Tabell 12: SVR12 efter HCV-genotyp och virologiskt resultat i studien POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 veckor (n = 501)	SOF/VEL 12 veckor (n = 440)
Totalt SVR12^a	95 % (477/501)	98 % (432/440)
Genotyp 1 ^b	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotyp 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotyp 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotyp 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotyp 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotyp 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotyp 5	94 % (17/18)	0/0
Genotyp 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Resultat för patienter utan SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling	0/501	0/440
Recidiv ^c	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Övrigt ^d	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* 23 % av patienterna som rekryterats till POLARIS-2 hade tidigare behandlats med en interferonbaserad regim.

a. Två patienter med obestämd genotyp i gruppen SOF/VEL/VOX uppnådde SVR12.

b. Två patienter hade andra genotyp 1-subtyper än genotyp 1a eller genotyp 1b; båda patienterna uppnådde SVR12.

c. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

d. Övrigt inkluderar patienter med saknade data och de som avbröt behandlingen före virologisk suppression.

Behandling med Vosevi i 8 veckor i POLARIS-2 påvisade inte non-inferioritet jämfört med behandling med sofosbuvir/velpatasvir i 12 veckor med en i förväg specificerad marginal på -5 %. Skillnaden i SVR12 orsakades av en lägre svarsfrekvens hos patienter med genotyp 1a-infektion och/eller cirros. Hos patienter med genotyp 1a utan cirros som behandlades med Vosevi i 8 veckor påverkades resultatet av följande baseline-faktorer: BMI \geq 30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B non-CC, HCV RNA \geq 800,000 IU/ml. SVR12 var 98 % bland dem med två eller färre faktorer och 81 % bland dem med tre eller fyra faktorer.

Tabell 13 visar SVR12 efter HCV-genotyp och cirrosstatus för POLARIS-2-studien.

Tabell 13: SVR12 efter HCV-genotyp och virologiskt resultat hos patienter som fått Vosevi i 8 veckor utan cirros eller med cirros i POLARIS-2-studien

	SOF/VEL/VOX 8 veckor	
	Utan cirros (411/501)	Med cirros (90/501)
Totalt SVR12^a	96 % (395/411)	91 % (82/90)
Genotyp 1 ^b	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotyp 1a	92 % (109/118) ^c	90 % (46/51)
Genotyp 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotyp 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotyp 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotyp 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotyp 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotyp 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Resultat för patienter utan SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling	0/411	0/90
Recidiv ^d	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Övrigt ^e	<1 % (2/411)	1 % (1/90)

a. Två patienter utan cirros med obestämd genotyp i gruppen SOF/VEL/VOX-gruppen uppnådde SVR12.

b. En patient utan cirros hade en annan genotyp 1-subtyp än genotyp 1a eller genotyp 1b; patienten uppnådde SVR12.

c. SVR12 är 89 % hos patienter med genotyp 1a som rekryterats på kliniker i USA och 97 % hos patienter med genotyp 1a som rekryterats utanför USA.

d. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

e. Övrigt inkluderar patienter med saknade data och de som avbröt behandlingen före virologisk suppression.

DAA-naiva vuxna med HCV-infektion av genotyp 3 och kompenserad cirros (POLARIS-3)

Tabell 14 visar SVR12 och virologiskt resultat för POLARIS-3-studien.

Tabell 14: SVR12 och virologiskt resultat i POLARIS-3 (HCV av genotyp 3 med kompenserad cirros)*

	SOF/VEL/VOX 8 veckor (n = 110)	SOF/VEL 12 veckor (n = 109)
SVR12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<i>Resultat för patienter utan SVR</i>		
Virologisk svikt under behandling	0/110	1 % (1/109)
Recidiv ^a	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Övrigt ^b	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* 29 % av patienterna som rekryterats till POLARIS-3 hade tidigare behandlats med en interferonbaserad regimen.

a. Nämnaren för recidiv är antalet patienter med HCV-RNA < LLOQ vid den sista bedömningen under behandling.

b. Övrigt inkluderar patienter med saknade data och de som avbröt behandlingen före virologisk suppression.

Vuxna som tidigare behandlats med regimer innehållande sofosbuvir/velpatasvir

Vosevi under 12 veckor utvärderades hos patienter som tidigare behandlades med en regimen innehållande sofosbuvir/velpatasvir. Mediantiden till förnyad behandling var 414 dagar (intervall 198-1 271). Av de 31 rekryterade patienterna var 74 % (23/31) män, 81 % (25/31) vita, 71 % (22/31) hade kroppsmasseindex (BMI) < 30 kg/m² vid baslinjen, 48 % (15/31) hade kompenserad cirros, 58 % (18/31) hade tidigare fått sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir och 42 % (13/31) hade tidigare fått sofosbuvir och velpatasvir. De flesta patienterna hade HCV-infektion av genotyp 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31)]) eller genotyp 3 (26 % (8/31)). Den totala SVR12 frekvensen var 100 % (31/31).

Äldre

Kliniska studier av Vosevi inkluderade 189 patienter som var 65 år och äldre (17 % av det totala antalet patienter i de kliniska fas 2- och 3-studierna). Svarefrekvenserna som observerades för patienter ≥ 65 år var likartade dem för patienter < 65 år i samtliga behandlingsgrupper.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De farmakokinetiska egenskaperna hos sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir och voxilaprevir har utvärderats hos friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk hepatit C.

Sofosbuvir

Efter peroral administrering av Vosevi absorberades sofosbuvir snabbt och maximal plasmakoncentration observerades 2 timmar efter dosering. Medianvärdet för maximal plasmakoncentration av GS-331007 observerades 4 timmar efter dosering. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av HCV-infekterade patienter var genomsnittligt AUC₀₋₂₄ och C_{max} vid steady state för sofosbuvir (n=1 038) 1 665 ng•tim/ml respektive 678 ng/ml; genomsnittligt AUC₀₋₂₄ och C_{max} vid steady state för GS-331007 (n=1 593) var 12 834 ng•tim/ml respektive 744 ng/ml. AUC₀₋₂₄ och C_{max} för sofosbuvir och GS-331007 var likartade hos friska vuxna försökspersoner och patienter med HCV-infektion.

Velpatasvir

Velpatasvirs medianvärde för maximal plasmakoncentration observerades 4 timmar efter dosering. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av HCV-infekterade patienter var genomsnittligt AUC₀₋₂₄ och C_{max} vid steady state för velpatasvir (n=1 595) 4 041 ng•tim/ml respektive 311 ng/ml. I förhållande till friska försökspersoner (n = 137) var AUC₀₋₂₄ och C_{max} för velpatasvir 41 % respektive 39 % lägre hos HCV-infekterade patienter.

Voxilaprevir

Voxilaprevirs medianvärde för maximal plasmakoncentration observerades 4 timmar efter dosering. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av HCV-infekterade patienter var genomsnittligt AUC_{0-24} och C_{max} vid steady state för voxilaprevir (n=1 591) 2 577 ng•tim/ml respektive 192 ng/ml. I förhållande till friska försökspersoner (n = 63) var både AUC_{0-24} och C_{max} för voxilaprevir 260 % högre hos HCV-infekterade patienter.

Effekt av föda

När Vosevi eller dess komponenter administrerades tillsammans med föda, var AUC_{0-inf} och C_{max} för sofosbuvir 64 % till 144 % respektive 9 % till 76 % högre; AUC_{0-inf} och C_{max} för velpatasvir var 40 % till 166 % respektive 37 % till 187 % högre; och AUC_{0-inf} och C_{max} för voxilaprevir var 112 % till 435 % respektive 147 % till 680 % högre. AUC_{0-inf} för GS-331007 förändrades inte och C_{max} var 19 % till 35 % lägre när Vosevi eller dess komponenter tillsammans administrerades med föda.

Distribution

Sofosbuvir binds till cirka 61–65 % till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 1 µg/ml till 20 µg/ml. Proteinbindningen av GS-331007 var minimal i human plasma. Efter en engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir till friska försökspersoner var blod:plasma-kvoten för [¹⁴C]-radioaktivitet cirka 0,7.

Velpatasvir binds till > 99 % till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentrationen över intervallet 0,09 µg/ml till 1,8 µg/ml. Efter en engångsdos på 100 mg av [¹⁴C]-velpatasvir till friska försökspersoner låg blod:plasma-kvoten för [¹⁴C]-radioaktivitet mellan 0,5 och 0,7.

Voxilaprevir binds till cirka > 99 % till humana plasmaproteiner. Efter en engångsdos på 100 mg av [¹⁴C]-voxilaprevir till friska försökspersoner, låg blod:plasma-kvoten för [¹⁴C]-radioaktivitet mellan 0,5 och 0,8.

Metabolism

Sofosbuvir metaboliseras i omfattande grad i levern och bildar det farmakologiskt aktiva nukleosidanalogsfosfatet GS-461203. Den metabola aktiveringsvägen omfattar sekventiell hydrolys av karboxylesterdelen katalyserad av humant cathepsin A (CatA) eller karboxylesteras 1 (CES1) och fosforamidatklivning av histidin-triad-nukleotidbindande protein 1 (HINT1) följt av fosforylering via biosyntesvägen för pyrimidinnukleotider. Defosforylering leder till bildandet av nukleosidmetaboliten GS-331007 som inte kan refosforyleras effektivt och som saknar aktivitet mot HCV *in vitro*. Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir, stod GS-331007 för cirka > 90 % av den totala systemiska exponeringen.

Velpatasvir är primärt ett substrat för CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4 med låg omsättning. Efter en engångsdos på 100 mg [¹⁴C]-velpatasvir var majoriteten (> 98 %) av radioaktiviteten i plasma modersubstans. Monohydroxylerat och demetylerat velpatasvir var de metaboliter som identifierades i human plasma. Oförändrat velpatasvir är den huvudsakliga form som förekommer i feces.

Voxilaprevir är primärt ett substrat för CYP3A4 med låg omsättning. Efter en engångsdos på 100 mg [¹⁴C]-voxilaprevir var majoriteten (cirka 91 %) av radioaktiviteten i plasma modersubstans. Hydrolyserat och dehydrogenerat voxilaprevir var de huvudsakliga metaboliter som identifierades i human plasma. Oförändrat voxilaprevir är den huvudsakliga form som förekommer i feces.

Eliminering

Efter en peroral engångsdos på 400 mg av [¹⁴C]-sofosbuvir var den genomsnittliga totala mängden [¹⁴C]-radioaktivitet som återfanns större än 92 %, varav cirka 80 % återfanns i urin, 14 % i feces och 2,5 % i utandningsluft. Merparten av den del av sofosbuvirdosen som återfanns i urin förelåg som GS-331007 (78 %) medan 3,5 % återfanns som sofosbuvir. Dessa data indikerar att renalt clearance är

den huvudsakliga elimineringsvägen för GS-331007. Medianvärdet för terminal halveringstid för sofosbuvir och GS-331007 efter administrering av Vosevi var 0,5 respektive 29 timmar.

Efter en peroral engångsdos på 100 mg av [¹⁴C]-velpatasvir var den genomsnittliga totala mängden [¹⁴C]-radioaktivitet som återfanns 95 %, varav cirka 94 % återfanns i feces och 0,4 % i urin. Oförändrat velpatasvir var den huvudsakliga substansen i feces och stod för ett medelvärde på 77 % av den administrerade dosen, följt av monohydroxylerat velpatasvir (5,9 %) och demetylerat velpatasvir (3,0 %). Dessa data indikerar att gallexkretion av modersubstansen var en huvudsaklig elimineringsväg för velpatasvir. Medianvärdet för terminal halveringstid för velpatasvir efter administrering av Vosevi var cirka 17 timmar.

Efter en peroral engångsdos på 100 mg av [¹⁴C]-voxilaprevir var den genomsnittliga totala mängden [¹⁴C]-radioaktivitet som återfanns 94 %, med all radioaktivitet uppmätt i feces och ingen i urin. Oförändrat voxilaprevir var den huvudsakliga substansen i feces och stod för ett medelvärde på 40 % av den administrerade dosen. Metaboliter av voxilaprevir som också identifierades i feces inkluderade des-[metylcyklopropylsulfonamid]-voxilaprevir (22,1 %), vilket bildas i tarmarna, dehydro-voxilaprevir (7,5 %) och två metaboliter av typen des-[metylcyklopropylsulfonamid]-oxy-voxilaprevir (5,4 % och 3,9 %). Gallexkretion av modersubstansen var den huvudsakliga elimineringsvägen för voxilaprevir. Medianvärdet för terminal halveringstid för voxilaprevir efter administrering av Vosevi var cirka 33 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC för sofosbuvir och GS-331007 är i det närmaste dosproportionella över dosintervallet 200 mg till 1 200 mg. AUC för velpatasvir ökar mer än proportionellt från 5 till 50 mg och mindre än proportionellt från 50 till 450 mg, vilket indikerar att absorptionen av velpatasvir är löslighetsbegränsad. AUC för voxilaprevir (studerat efter intag av föda) ökar mer än dosproportionellt över dosintervallet 100 till 900 mg.

In vitro-potential för sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir-läkemedelsinteraktioner

Sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir är substrat för läkemedelstransportörerna P-gp och BCRP, medan GS-331007 inte är det. Voxilaprevir, och i mindre utsträckning velpatasvir, är även substrat för OATP1B och OATP1B3. Långsam metabolisk omsättning av velpatasvir, primärt av CYP2B6, CYP2C8 och CYP3A4, och av voxilaprevir, primärt av CYP3A4, har observerats *in vitro*.

Sofosbuvir och GS-331007 är inte hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), BSEP (bile salt export pump), OATP1B1, OATP1B3 och OCT1 (organic cation transporter) och GS-331007 är inte en hämmare av OAT1, OAT3, OCT2 och MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein). Sofosbuvir och GS-331007 är inte hämmare eller inducerare av CYP- eller UGT1A1-enzym (uridine glucuronosyltransferase).

Velpatasvir är en hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 och OATP2B1, och dess inblandning i läkemedelsinteraktioner med dessa transportörer begränsas främst till absorptionsprocessen. Vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmar velpatasvir inte levertransportörerna BSEP, NTCP (sodium taurocholate cotransporter protein), OATP1A2 eller OCT1, de renala transportörerna OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 eller MATE1, eller CYP- eller UGT1A1-enzym.

Voxilaprevir är en hämmare av läkemedelstransportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1 och OATP1B3, och dess inblandning i läkemedelsinteraktioner med dessa transportörer begränsas främst till absorptionsprocessen. Vid kliniskt relevanta koncentrationer hämmar voxilaprevir inte levertransportör OCT1, de renala transportörerna OCT2, OAT1, OAT3 eller MATE1, eller CYP- eller UGT1A1-enzym.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Etnicitet och kön

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader kopplade till etnicitet eller kön har identifierats för sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir eller voxilaprevir.

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att ålder inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir eller voxilaprevir inom det analyserade åldersintervallet (18 till 85 år). Hos de 13 patienterna i åldern 75 till 84 år med tillgängliga farmakokinetiska data var medexponeringen för voxilaprevir 93 % högre än den medexponering som observerades hos patienter i åldern 18 till 64 år.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades hos HCV-negativa patienter med lätt ($eGFR \geq 50$ och < 80 ml/min/1,73 m²), måttligt ($eGFR \geq 30$ och < 50 ml/min/1,73 m²) och gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) samt patienter med hemodialyskrävande ESRD efter en engångsdos på 400 mg sofosbuvir. I förhållande till patienter med normal njurfunktion ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²) var AUC_{0-inf} för sofosbuvir 61 %, 107 % respektive 171 % högre vid lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, medan AUC_{0-inf} för GS-331007 var 55 %, 88 % respektive 451 % högre. Hos patienter med ESRD var AUC_{0-inf} för sofosbuvir 28 % högre när sofosbuvir doserades 1 timme före hemodialys jämfört med 60 % högre när den doserades 1 timme efter hemodialys. AUC_{0-inf} för GS-331007 hos patienter med ESRD när sofosbuvir administrerades 1 timme före respektive 1 timme efter hemodialys var minst 10-faldigt respektive 20-faldigt högre. GS-331007 avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 53 %. Efter en engångsdos på 400 mg av sofosbuvir avlägsnade en 4 timmars hemodialys cirka 18 % av den administrerade sofosbuvirdosen (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för velpatasvir studerades med en engångsdos på 100 mg av velpatasvir hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min enligt Cockcroft–Gault). Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion var velpatasvirs AUC_{inf} 50 % högre hos försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för voxilaprevir studerades med en engångsdos på 100 mg av voxilaprevir hos HCV-negativa patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($eGFR < 30$ ml/min enligt Cockcroft–Gault). Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion var voxilaprevirs AUC_{inf} 71 % högre hos försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sofosbuvir studerades efter 7 dagars dosering av 400 mg sofosbuvir hos HCV-infekterade patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). I förhållande till patienter med normal leverfunktion var AUC_{0-24} för sofosbuvir 126 % och 143 % högre hos patienter med måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion medan AUC_{0-24} för GS-331007 var 18 % respektive 9 % högre. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter indikerade att cirros (CPT klass A) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för sofosbuvir och GS-331007.

Farmakokinetiken för velpatasvir studerades med en engångsdos på 100 mg velpatasvir hos HCV-negativa patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). Plasmaexponeringen för velpatasvir (AUC_{inf}) var likartad hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, gravt nedsatt leverfunktion och kontrollpersoner med normal leverfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter indikerade att cirros (CPT klass A) inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för velpatasvir (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för voxilaprevir studerades med en engångsdos på 100 mg voxilaprevir hos HCV-negativa patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (CPT klass B och C). Jämfört med patienter med normal leverfunktion var AUC_{inf} för voxilaprevir 299 % respektive 500 % högre hos patienter med måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion. Den obundna fraktionen av

voxilaprevir var cirka 2-faldigt högre vid gravt nedsatt leverfunktion jämfört med måttligt nedsatt leverfunktion eller normal leverfunktion. En populationsfarmakokinetisk analys av HCV-infekterade patienter visade att patienter med cirros (CPT klass A) hade 73 % högre exponering för voxilaprevir än patienter utan cirros (se avsnitt 4.2).

Kroppsvikt

Kroppsvikten hade ingen signifikant klinisk effekt på exponeringen för sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir enligt en populationsfarmakokinetisk analys.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för Vosevi hos pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sofosbuvir

Sofosbuvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och mikrokärnanalys på mus *in vivo*. Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med sofosbuvir på råtta och kanin. Sofosbuvir hade inga biverkningar på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i pre- och postnatal utvecklingsstudie hos råtta.

Sofosbuvir var inte karcinogent i de 2-åriga karcinogenicitetsstudierna på mus och råtta vid exponering för GS-331007 på upp till 17 respektive 10 gånger högre än human exponering.

Velpatasvir

Velpatasvir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och mikrokärnanalys på råtta *in vivo*.

Velpatasvir var inte karcinogent i den 26-veckor långa studien av transgena möss eller i 2 års karcinogenicitetsstudier på råttor vid exponeringar som var upp till 67 respektive 5 gånger högre än human exponering.

Velpatasvir hade inga ogynnsamma effekter på parning och fertilitet. Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med velpatasvir på mus och råtta vid AUC-exponering som var cirka 23 respektive 4 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos. En möjlig teratogen effekt -sågs emellertid hos kanin där en ökning av totala visceral missbildningar observerades i exponerade djur vid AUC-exponering som var upp till 0,5 gång exponeringen hos människa vid rekommenderad klinisk dos. Relevansen för människa är inte känd. Velpatasvir hade inga ogynnsamma effekter på beteende, reproduktion eller utveckling hos avkomman i pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta vid AUC-exponering som var cirka 3 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos.

Voxilaprevir

Voxilaprevir var inte gentoxiskt i ett batteri av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, däribland bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och mikrokärnanalys på råtta *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier på voxilaprevir har inte utförts.

Voxilaprevir hade inga ogynnsamma effekter på parning och fertilitet. Inga teratogena effekter observerades i utvecklingstoxicitetsstudier med voxilaprevir på råtta och kanin vid AUC-exponering som var cirka 141 respektive 4 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos. Voxilaprevir hade inga ogynnsamma effekter på beteende, reproduktion eller utveckling hos

avkomman i pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor vid AUC-exponering som var cirka 238 gånger högre än human exponering vid rekommenderad klinisk dos.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kopovidon
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Makrogol
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande förslutning av polypropen, innehållande 28 filmdragerade tabletter med en vaddspirala av polyester och ett torkmedel av kiselgel.

Förpackningsstorlek: ytterkartong innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1223/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### **• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<u>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS):</u> För att utvärdera återkomsten av hepatocellulär cancer associerad med Vosevi ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och skicka in resultatet av en prospektiv säkerhetsstudie som använder data från en kohort av en väldefinierad grupp patienter, baserat på ett överenskommet protokoll. Den slutgiltiga studierapporten ska skickas in innan den:	Q2 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir och 100 mg voxilaprevir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1223/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vosevi [endast yttre förpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vosevi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vosevi
3. Hur du tar Vosevi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vosevi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vosevi är och vad det används för

Vosevi är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir i en enda tablett. Det ges till vuxna som är 18 år eller äldre för att behandla en kronisk (långvarig) virusinfektion i levern som kallas hepatit C.

De aktiva substanserna i läkemedlet verkar tillsammans genom att blockera tre olika proteiner som hepatit C-viruset behöver för att växa och reproduceras, vilket gör att infektionen avlägsnas från kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vosevi

Ta inte Vosevi

- **Om du är allergisk** mot sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).

→ Om detta gäller dig, **ska du inte ta Vosevi utan omedelbart berätta det för läkaren.**

- **Om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**

- **rifampicin** och **rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
- **johannesört** (*Hypericum perforatum* – ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)
- **karbamazepin**, **fenobarbital** och **fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
- **rosuvastatin** (ett läkemedel som används för att behandla högt kolesterol i blodet eller minska risken för vissa hjärtkärlsjukdomar)

- **dabigatran** (ett läkemedel som används för att förhindra blodproppar)
- **etinylestradiol**-innehållande läkemedel, inklusive många preventivmedel

Varningar och försiktighet

Tala med läkare om du:

- **har andra leverbesvär** utöver hepatit C, till exempel
 - **för närvarande har eller tidigare har haft en infektion av hepatit B-virus**, eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant
 - **har genomgått en levertransplantation**
- **genomgår behandling för hiv-infektion (humant immunbristvirus)**, eftersom din läkare kan behöva övervaka dig mer noggrant.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Vosevi om:

- du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel).
- har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Vosevi. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Vosevi har påbörjats.

Tala omedelbart om för läkaren om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever:

- andfåddhet
- yrsel
- hjärtklappning
- svimningsanfall

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter behandlingen med Vosevi. Detta är för att:

- Läkaren ska kunna besluta om du ska ta Vosevi och hur länge.
- Läkaren ska kunna bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Vosevi hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Vosevi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vissa läkemedel får inte tas tillsammans med Vosevi. Om du tar Vosevi tillsammans med något av dessa kanske läkemedlen inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras:

- **rifampicin** och **rifabutin** (antibiotika som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
- **johannesört** (*Hypericum perforatum* – ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)
- **karbamazepin**, **fenobarbital** och **fenytoin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga anfall)
- **rosuvastatin** (ett läkemedel som används för att behandla högt kolesterol i blodet eller minska risken för vissa hjärtkärlsjukdomar)
- **dabigatran** (ett läkemedel som används för att förhindra blodproppar)

- **etinylestradiol**-innehållande läkemedel, inklusive många preventivmedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av läkemedlen nedan:

- **amiodaron**, används för behandling av oregelbundna hjärtslag
- **rifapentin** (ett antibiotikum som används för att behandla infektioner, inklusive tuberkulos)
- **oxkarbazepin** (läkemedel som används för att behandla epilepsi och förebygga epilepsianfall)
- **tenofovirdisoproxilfumarat**, eller något läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxilfumarat, som används för att behandla hiv-infektion
- **atanazevir**, **efavirenz** eller **lopinavir**, som används för att behandla hiv-infektion
- **digoxin**, som används för att behandla hjärtsjukdomar
- **modafinil**, som används för att behandla sömnstörningar
- **pravastatin** eller **andra statiner**, som används för att behandla högt kolesterol
- **ciklosporin**, som används för att hämma immunsystemet

Om du tar Vosevi tillsammans med något av dessa kanske läkemedlen inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. Läkaren kan behöva ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

- **Rådfråga läkare eller apotekspersonal** om du tar läkemedel som används för att behandla **magsår, halsbränna eller sura uppstötningar** eftersom de kan minska mängden velpatasvir i blodet. Dessa är:
 - antacida (t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat). Dessa ska tas minst 4 timmar före eller 4 timmar efter Vosevi
 - protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol). Om du behöver höga doser av dessa läkemedel kan din läkare ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar
 - H₂-receptorantagonister (t.ex. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin). Om du behöver höga doser av dessa läkemedel kan din läkare ge dig ett annat läkemedel eller ändra den läkemedelsdos du tar.

Dessa läkemedel kan minska mängden Vosevi i blodet. Om du tar något av dessa läkemedel kommer läkaren antingen ge dig ett annat läkemedel för magsår, halsbränna eller sura uppstötningar, eller rekommendera hur och när du ska ta läkemedlet.

- **Rådfråga läkare eller apotekspersonal** om du tar **warfarin eller andra liknande läkemedel** som kallas vitamin K-antagonister och används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid, ammar ett barn, eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Vosevi rekommenderas inte under graviditet. Effekterna av Vosevi under graviditet är okända.

Amning

Amma inte under behandling med Vosevi. Vissa av de aktiva substanserna i Vosevi kan gå över i bröstmjölks.

Körförmåga och användning av maskiner

Vosevi bör inte påverka din förmåga att köra eller använda några verktyg eller maskiner.

Vosevi innehåller laktos

- **Tala om för din läkare om du är laktosintolerant eller intolerant mot andra sockerarter.** Vosevi innehåller laktosmonohydrat. Om du är laktosintolerant, eller om du inte tål vissa sockerarter, bör du tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Vosevi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen i 8 eller 12 veckor**.

Swälj tabletten hel med mat. Tugga inte, krossa inte och dela inte tabletten eftersom den har en mycket bitter smak.

Njurproblem

Tala om för läkaren om du **har njurproblem** eller om du står på **njurdialys**, eftersom Vosevi inte har testats fullt ut på patienter med svåra njurbesvär.

Leverproblem

Vosevi ska inte användas om du har måttliga eller svåra leverbesvär.

Om du tar ett antacidum, ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Vosevi.

Om du kräks efter att du har tagit Vosevi kan det påverka mängden Vosevi i ditt blod. Detta kan göra att Vosevi inte fungerar lika bra.

- Om du kräks **mindre än 4 timmar efter** att du har tagit Vosevi, ta en ny tablett.
- Om du kräks **mer än 4 timmar efter** att du har tagit Vosevi, behöver du inte ta någon ytterligare tablett förrän du ska ta nästa tablett enligt behandlingsschemat.

Om du har tagit för stor mängd av Vosevi

Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen av Vosevi kan risken för biverkningar av detta läkemedel öka (se avsnitt 4 *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen för att få råd. Ta med dig burken med tabletterna så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Vosevi

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos, räkna ut hur lång tid det var sedan du tog Vosevi senast:

- **Om du märker det mindre än 18 timmar** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Vosevi, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om det har gått 18 timmar eller mer** efter tidpunkten då du vanligtvis tar Vosevi, vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser tätt inpå varandra).

Sluta inte att ta Vosevi

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det. Det är mycket viktigt att du fullföljer hela behandlingsskuren för att ge läkemedlet de bästa förutsättningarna att behandla infektionen med hepatit C-virus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- diarré
- illamående

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- magsmärta
- minskad aptit
- kräkningar
- muskelsmärta (myalgi)
- onormala resultat på laboratorietester av leverfunktionen (totalt bilirubin)

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- muskelspasmer
- utslag

Andra effekter som kan ses vid behandling med sofosbuvir:

Frekvensen för följande biverkningar är okänd (frekvensen kan inte uppskattas ur tillgängliga data).

- utbredda, allvarliga hudutslag med fjällande hud som kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen (Steven-Johnsons syndrom).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vosevi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna är** sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir. Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir och 100 mg voxilaprevir.
- **Övriga innehållsämnen är**
Tablettkärna:
Kolloidal vattenfri kiseldioxid, kopovidon, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa.

Filmdragering:

Svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), makrogol, polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tabletterna är beige, kapselformade tabletter, präglade med "GSI" på den ena sidan och med "3" på den andra sidan. Tabletten är 20 mm lång och 10 mm bred.

Tabletterna är förpackade i plastburkar med barnskyddande lock. Varje burk innehåller ett torkmedel av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet av kiselgel finns i en separat påse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlek är tillgänglig:

- ytterkartonger innehållande 1 burk med 28 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.