

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 111 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vosevi ist die Einnahme einer Tablette pro Tag mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

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

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Vosevi für alle HCV-Genotypen

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

DAA: direkt wirkende antivirale Mittel

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

Versäumte Dosis

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen DAA und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Vosevi behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Vosevi engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

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

Alle Patienten, die Vosevi in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Koinfektion mit HCV/HBV

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

Leberfunktionsstörung

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

Patienten nach Lebertransplantation

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

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

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

Anwendung zusammen mit starken OATP1B-Inhibitoren

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

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

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

Sonstige Bestandteile

Vosevi enthält Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Potentielle Auswirkungen von Vosevi auf andere Arzneimittel

Velpatasvir und Voxilaprevir sind Inhibitoren des Wirkstofftransporter P-gp, des BCRP (Breast Cancer Resistance Proteins), des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1 und des OATP1B3. Die

gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Arzneimittel, die empfindliche Substrate dieser Transporter sind und für die bekannt ist, dass erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden Ereignissen assoziiert sind, sind kontraindiziert (siehe Tabelle 2). Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) und Rosuvastatin (OATP1B und BCRP-Substrat) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Vosevi

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

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

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

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Rifapentin, Modafinil oder Efavirenz), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir, Velpatasvir und/oder Voxilaprevir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2).

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

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

Mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln behandelte Patientinnen

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

Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln

Tabelle 2 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM, geometric least-squares mean] innerhalb [↔], oberhalb [↑] oder unterhalb [↓] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren

auf Studien, die entweder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder mit den Einzelsubstanzen (Sofosbuvir, Velpatasvir und/oder Voxilaprevir) durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter Vosevi auftreten können. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln

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

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^c	<i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonenpumpeninhibitoren können mit Vosevi angewendet werden und zwar in einer Dosis, die eine mit Omeprazol 20 mg vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Omeprazol 2 Stunden vor Vosevi angewendet				
Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d					
Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔			
(Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)					
Omeprazol (20 mg einmal täglich) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^c	<i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Omeprazol 4 Stunden nach Vosevi angewendet				
(Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)	Voxilaprevir	↔	↔		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIARRHYTHMIKA					
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Wirkung auf die Amiodaron-, Voxilaprevir-, Velpatasvir- und Sofosbuvir- Konzentrationen ist nicht bekannt.				Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Vosevi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Vorsicht ist geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
Digoxin (0,25-mg- Einzeldosis) ^e + Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) (Hemmung von P-gp)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir <i>Beobachtet:</i> Digoxin				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTIKOAGULANZIEN					
Dabigatranetexilat (75-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) + Voxilaprevir (100-mg- Einzeldosis) ^f (Hemmung von P-gp)	Auswirkungen auf die Sofosbuvir-, Velpatasvir- und Voxilaprevir-Konzentrationen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Beobachtet:</i> Dabigatran				Vosevi zusammen mit Dabigatranetexilat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). .
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxaban (Hemmung von OATP1B1)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Edoxaban (aktiver Metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Edoxaban wird nicht empfohlen. Sollte ein direkter Xa- Inhibitor als notwendig erachtet werden, können Apixaban oder Rivaroxaban in Betracht gezogen werden.
Vitamin-K-Antagonisten (Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Vosevi)	Wechselwirkungen nicht untersucht.				Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit allen Vitamin-K- Antagonisten empfohlen.

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

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

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN					
Tenofoviridisoproxil- fumarat (Hemmung von P-gp)	Es wurde nachgewiesen, dass Vosevi die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp-Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C _{max}) war während der gleichzeitigen Behandlung mit Vosevi und Darunavir + Ritonavir + Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin um etwa 40 % höher. Patienten, die gleichzeitig Tenofoviridisoproxilfumarat und Vosevi erhalten, sollten auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das Tenofoviridisoproxilfumarat enthält (siehe Abschnitt 4.4).				
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (600/200/300 mg einmal täglich) ^g + Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{f, h} (Induktion von CYP)	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↓ Voxilaprevir <i>Beobachtet:</i>				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
	Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirafenamid (200/25/25 mg einmal täglich) ⁱ + Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f	<i>Beobachtet:</i>				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid erforderlich.
	Rilpivirin	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN					
Atazanavir , geboostert durch Ritonavir (300 + 100-mg-Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100-mg- Einzeldosis) ^f (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A)	Auswirkungen auf die Atazanavir- und Ritonavir-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir <i>Beobachtet:</i>				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Atazanavir zu einer erhöhten Konzentration von Voxilaprevir führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Atazanavir-haltigen Therapien wird nicht empfohlen.
	Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir , geboostert durch Ritonavir (800 + 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich) ^k + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A)	<i>Beobachtet:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, Darunavir (geboostert durch Ritonavir) oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir (Hemmung von OATP1B)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Lopinavir-haltigen Therapien wird nicht empfohlen.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN					
Raltegravir (400 mg zweimal täglich) ^l + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich) ^k + Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^{f, h}	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, Raltegravir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	<i>Beobachtet:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi	
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}		
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200/10 mg einmal täglich) ^m + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATPIB, P-gp/BCRP und CYP3A)	<i>Beobachtet:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat erforderlich.	
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)		
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔			
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)		
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich) + Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) ^h	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Dolutegravir erforderlich.	
	<i>Erwartung:</i> ↔ Voxilaprevir					
	<i>Beobachtet:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
Velpatasvir	↔	↔	↔			
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL						
Johanniskraut (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Die Anwendung von Vosevi zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN					
Rosuvastatin	Auswirkungen auf Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi zusammen mit Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rosuvastatin (10-mg- Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B und BCRP)	<i>Beobachtet:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatin	Auswirkungen auf Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin mit Vosevi ist in einer Dosis möglich, die Pravastatin 40 mg nicht übersteigt.
Pravastatin (40 mg- Einzeldosis) + Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f (Hemmung von OATP1B)	<i>Beobachtet:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Andere Statine (Hemmung von OATP1B)	Auswirkungen auf Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin nicht untersucht.				Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Vosevi wird nicht empfohlen.
NARKOTISCHE ANALGETIKA					
Methadon	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Methadon erforderlich.
Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg täglich]) + Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) ^f	<i>Beobachtet:</i> R-Methadon	↔	↔	↔	
	S-Methadon	↔	↔	↔	
Sofosbuvir		↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^f + Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) ^e (Hemmung von OATP1B oder P-gp oder BCRP)	<i>Beobachtet:</i> Ciclosporin	↔	↔		Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Ciclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^e + Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) ^f	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^e + Voxilaprevir (100-mg- Einzeldosis) ^f	Ciclosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	Auswirkungen auf die Velpatasvir- oder Voxilaprevir-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Tacrolimus erforderlich.
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis) ^e + Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) ^f	<i>Beobachtet:</i> Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
ORALE KONTRAZEPTIVA					
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) ^f	<i>Beobachtet:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi zusammen mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Alternative Verhütungsmethoden (z. B. ausschließlich Progesteron-haltige Verhütungsmittel oder nicht- hormonelle Methoden) sollten in Betracht gezogen werden.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
STIMULANTIEN					
Modafinil (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Modafinil wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

Voxilaprevir

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

Aus Vorsichtsgründen wird Vosevi während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Sicherheit von Vosevi beruht auf Daten aus klinischen Phase-2- und -3-Studien, in denen 1543 Patienten Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder Sofosbuvir/Velpatasvir + Voxilaprevir für 8 oder 12 Wochen erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft absetzten, betrug 0,1 % für Patienten, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen erhielten. Keiner der Patienten, die Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen erhielten, setzte die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Tabelle 3: Unter Vosevi festgestellte Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel und bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron und/oder anderen Herzfrequenz senkenden Arzneimitteln beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Laboranomalien

Gesamtbilirubin

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

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

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

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

Antivirale Aktivität

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

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

Replikon-Genotyp	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a	Voxilaprevir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^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 = nicht verfügbar.

a. Mittlerer Wert von mehreren Experimenten mit demselben Labor-Replikon.

b. Stabile chimäre 1b-Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, verwendet.

c. Daten von verschiedenen Stämmen der ungekürzten NS5A-Replikons oder chimären NS5A-Replikons, die ungekürzte NS5A-Gene mit L31- oder M31-Polymorphismen tragen.

d. Daten von einem chimären NS5A-Replikon, das die NS5A-Aminosäuren 9-184 trägt.

e. Stabile Zelllinien, die Renilla-Luciferase-kodierende Replikons exprimieren.

f. Daten, die mit transient transfizierten Replikons gewonnen wurden.

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

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

NA = nicht verfügbar

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

Resistenz

In Zellkultur

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

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

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

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

Kreuzresistenz in Zellkultur

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

In klinischen Studien

Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten

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

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

Studien mit DAA-naiven Patienten

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

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

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

Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten

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

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

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

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

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

Studien mit DAA-naiven Patienten

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit

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

Tabelle 8: Mit Vosevi durchgeführte Studien

Studie	Patientengruppe	Studienarme und -dauer (Anzahl der behandelten Patienten)	Zusätzliche Studiendetails
POLARIS-1 (randomisiert, doppelblind)	Mit NS5A-Inhibitor vorbehandelte Patienten, GT1-6, mit oder ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n = 263) • Placebo 12 Wochen (n = 152) 	Placebokontrollierte Studie, in der Patienten mit GT1-Infektion randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX oder Placebo für 12 Wochen zugewiesen wurden. Patienten mit GT2-6-Infektion wurden ausschließlich in die Gruppe mit SOF/VEL/VOX für 12 Wochen aufgenommen.
POLARIS-4 (offen)	Mit DAA vorbehandelte Patienten (die keinen NS5A-Inhibitor erhalten haben), GT1-6, mit oder ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n = 182) • SOF/VEL 12 Wochen (n = 151) 	Patienten mit GT1-3 Infektion wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX oder SOF/VEL für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit GT4-6-Infektion wurden ausschließlich in die Gruppe mit SOF/VEL/VOX für 12 Wochen aufgenommen.
POLARIS-2 (offen)	DAA-naive Patienten, GT1, 2, 4, 5 oder 6, mit oder ohne Zirrhose, GT3 ohne Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n = 501) • SOF/VEL 12 Wochen (n = 440) 	Patienten mit GT1-4 wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX für 8 Wochen oder SOF/VEL für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit GT5-6-Infektion wurden ausschließlich in die Gruppe mit SOF/VEL/VOX für 8 Wochen aufgenommen.
POLARIS-3 (offen)	DAA-naive Patienten mit GT3 und Zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n = 110) • SOF/VEL 12 Wochen (n = 109) 	Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 SOF/VEL/VOX für 8 Wochen oder SOF/VEL für 12 Wochen zugewiesen.

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

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

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

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

Klinische Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten

Mit NS5A-Inhibitor vorbehandelte Erwachsene (POLARIS-1)

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

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

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

GT = Genotyp

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

a. Ein Patient mit einem nicht bestimmten Genotyp erreichte SVR12.

b. Vier Patienten wiesen andere Genotyp 1-Subtypen als Genotyp 1a oder Genotyp 1b auf; alle 4 Patienten erreichten eine SVR12.

c. Die pharmakokinetischen Daten für diesen einen Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung, waren konsistent mit einer Nichtadhärenz.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Studien mit DAA-naiven Patienten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei der Behandlung mit Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 konnte keine Nichtunterlegenheit gegenüber der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen nachgewiesen werden, wobei die vorgegebene Grenze bei -5 % lag. Der Unterschied bei den SVR12-Raten ist durch eine geringere Ansprechrate bei Patienten mit Genotyp 1a-Infektion und/oder Zirrhose bedingt. Bei Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose, die 8 Wochen lang mit Vosevi behandelt wurden, war das Ergebnis durch folgende Faktoren bei Studienbeginn beeinflusst: BMI \geq 30 kg/m², Q80K/L/R RAVs, IL28B non-CC, HCV RNA \geq 800.000 I.E./ml. Die SVR12 betrug 98 % bei Patienten mit zwei oder weniger Faktoren und 81 % bei Patienten mit drei oder vier Faktoren. Tabelle 13 stellt die SVR12 nach HCV-Genotyp und Zirrhose-Status für die Studie POLARIS-2 dar.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Sofosbuvir

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

Velpatasvir

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

Voxilaprevir

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

Einfluss von Nahrungsmitteln

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

Verteilung

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

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

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

Nach einer oral angewendeten Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sofosbuvir wurden im Mittel insgesamt mehr als 92 % der [¹⁴C]-Radioaktivität wiedergefunden, wobei ungefähr 80 % im Urin, 14 % im Stuhl und 2,5 % in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden wurden. Der Großteil der im Urin wiedergefundenen Sofosbuvir-Dosis bestand aus GS-331007 (78 %), während 3,5 % als Sofosbuvir wiedergefunden wurden. Diese Daten weisen darauf hin, dass die renale Clearance den Haupteliminationsweg für GS-331007 darstellt. Nach Anwendung von Vosevi betrug die mediane terminale Halbwertszeit von Sofosbuvir 0,5 Stunden, während dieser Wert für GS-331007 29 Stunden betrug.

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

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

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

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

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

Voxilaprevir ist ein Inhibitor der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3, und seine Beteiligung an Arzneimittel-Wechselwirkungen mit diesen Transportern ist in erster Linie auf den Prozess der Absorption beschränkt. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Voxilaprevir kein Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT1, der renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3 oder MATE1, oder der CYP- oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)-1A1-Enzyme.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit leichter (eGFR \geq 50 und $<$ 80 ml/min/1,73 m²), mittelgradiger (eGFR \geq 30 und $<$ 50 ml/min/1,73 m²) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) sowie bei hämodialysepflichtigen Patienten mit

ESRD nach einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($eGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) war die $AUC_{0-\text{inf}}$ von Sofosbuvir bei leichter Nierenfunktionsstörung um 61 %, bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung um 107 % und bei schwerer Nierenfunktionsstörung um 171 % höher, während die $AUC_{0-\text{inf}}$ von GS-331007 um 55 %, 88 % bzw. 451 % höher war. Bei Patienten mit ESRD war die $AUC_{0-\text{inf}}$ von Sofosbuvir um 28 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor der Hämodialyse angewendet wurde, bzw. 60 % höher, wenn Sofosbuvir 1 Stunde nach der Hämodialyse angewendet wurde. Die $AUC_{0-\text{inf}}$ von GS-331007 war bei Patienten mit ESRD um mindestens das 10- bzw. 20-Fache erhöht, wenn Sofosbuvir 1 Stunde vor oder nach der Hämodialyse angewendet wurde. GS-331007 wird durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 53 % wirksam entfernt. Nach der Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Sofosbuvir führte eine 4-stündige Hämodialyse zur Entfernung von 18 % der angewendeten Sofosbuvir-Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Velpatasvir wurde bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$ nach Cockcroft-Gault) nach einer Einzeldosis von 100 mg Velpatasvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion war die AUC_{inf} von Velpatasvir bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz um 50 % höher (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Voxilaprevir wurde bei HCV-negativen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$ nach Cockcroft-Gault) nach einer Einzeldosis von 100 mg Voxilaprevir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion war die AUC_{inf} von Voxilaprevir bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz um 71 % höher (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sofosbuvir bei HCV-infizierten Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B und C) wurde nach einer 7-tägigen Anwendung von 400 mg Sofosbuvir untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion war die AUC_{0-24} von Sofosbuvir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 126 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung um 143 % höher, während die AUC_{0-24} von GS-331007 um 18 % bzw. 9 % höher ausfiel. Eine populations-pharmakokinetische Analyse HCV-infizierter Patienten deutete darauf hin, dass Zirrhose (CPT-Klasse A) die Exposition gegenüber Sofosbuvir und GS-331007 klinisch nicht nennenswert beeinflusst.

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

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

Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Vosevi wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

Velpatasvir war in einer 26-wöchigen Studie an transgenen Mäusen bei Expositionen, die um das bis zu 67-Fache über der Exposition des Menschen lagen, nicht kanzerogen. Eine Studie zur Kanzerogenität an Ratten läuft derzeit.

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

Voxilaprevir

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

Studien zur Kanzerogenität mit Voxilaprevir wurden bisher nicht durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Copovidon
Croscarmellose-Natrium
Lactose
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: Umkarton mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1223/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: TT Monat JJJJ

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p><u>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS):</u> Um das Wiederauftreten von mit der Anwendung von Vosevi assoziierten hepatozellulären Karzinomen zu bewerten, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Unbedenklichkeitsprüfung auf Grundlage eines vereinbarten Protokolls durchführen, die Daten verwendet, die von einer klar definierten Patientenkohorte stammen, und deren Ergebnisse vorlegen. Der finale Studienbericht ist einzureichen bis zum:</p>	<p>Q2 2021</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1223/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vosevi [Nur Umkarton]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Vosevi und wofür wird es angewendet?

Bei Vosevi handelt es sich um ein Arzneimittel, das die Wirkstoffe Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir in einer einzigen Tablette enthält. Es wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren zur Behandlung einer chronischen (langfristigen) viralen Infektion der Leber, die als Hepatitis-C-Infektion bezeichnet wird, angewendet.

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

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

Vosevi darf nicht eingenommen werden,

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

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

- **Wenn Sie derzeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:**

- **Rifampicin** und **Rifabutin** (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose);
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum* – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen);
- **Carbamazepin, Phenobarbital** und **Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);

- **Rosuvastatin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutcholesterin und zur Senkung des Risikos bestimmter kardiovaskulärer Ereignisse);
- **Dabigatran** (ein Arzneimittel, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert);
- **Ethinylestradiol-haltige** Arzneimittel, einschließlich vieler Verhütungsmittel.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie:

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

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

- Sie das Arzneimittel Amiodaron derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder in den letzten Monaten eingenommen haben (wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben, wird Ihr Arzt möglicherweise alternative Behandlungen in Erwägung ziehen).

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen und Sie während der Behandlung folgende Symptome bei sich bemerken:

- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Herzklopfen
- Bewusstlos werden

Blutuntersuchungen

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

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

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Die Anwendung von Vosevi bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher noch nicht untersucht.

Einnahme von Vosevi zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

- **Rifampicin** und **Rifabutin** (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen, einschließlich Tuberkulose);
- **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum* – ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen);
- **Carbamazepin**, **Phenobarbital** und **Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vorbeugung von Krampfanfällen);
- **Rosuvastatin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutcholesterin und zur Senkung des Risikos bestimmter kardiovaskulärer Ereignisse);

- **Dabigatran** (ein Arzneimittel, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert);
- **Ethinylestradiol-haltige** Arzneimittel, einschließlich vieler Verhütungsmittel.

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

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

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

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

Diese Arzneimittel können eine Verminderung der Menge von Vosevi in Ihrem Blut bewirken. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen entweder ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder der Refluxkrankheit verschreiben oder Ihnen Empfehlungen zur Art und zum Zeitpunkt der Einnahme solcher Arzneimittel geben.

- **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie **Warfarin oder andere ähnliche Arzneimittel** einnehmen, die als Vitamin-K-Antagonisten bezeichnet und zur Blutverdünnung angewendet werden. Ihr Arzt muss gegebenenfalls die Häufigkeit Ihrer Bluttests erhöhen, um zu überprüfen, wie gut Ihr Blut gerinnt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Vosevi enthält Lactose

- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie lactoseintolerant sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber anderen Zuckerarten haben.** Vosevi enthält Lactose. Wenn Sie lactoseintolerant sind oder Ihnen gesagt wurde, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber anderen Zuckerarten haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

3. Wie ist Vosevi einzunehmen?

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

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt **eine Tablette einmal täglich für 8 oder 12 Wochen.**

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

Nierenprobleme

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

Leberprobleme

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

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

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

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

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

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Vosevi vergessen haben

Es ist wichtig, keine Dosis dieses Arzneimittels auszulassen.

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

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

Brechen Sie die Einnahme von Vosevi nicht ab.

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Sehr häufige Nebenwirkungen

(können bei mehr als 1 von 10 behandelten Patienten auftreten)

- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 10 behandelten Patienten auftreten)

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

Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bei bis zu 1 von 100 behandelten Patienten auftreten)

- Muskelspasmen
- Hautausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Vosevi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vosevi enthält

- **Die Wirkstoffe sind** Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir. Jede Filmtablette enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:**
Tablettenkern:
Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Lactose, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug:
Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171)

Wie Vosevi aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Die folgende Packungsgröße ist erhältlich:

- Umkartons mit 1 Flasche mit 28 Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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