

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg și voxilaprevir 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 111 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare bej, cu dimensiunile de 10 mm x 20 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „3” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vosevi este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic C (VHC) la adulți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vosevi trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu infecție cu VHC.

Doze

Doza recomandată de Vosevi este de un comprimat administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente (vezi pct. 5.2).

Duratele de tratament recomandate, care se aplică tuturor genotipurilor de VHC sunt indicate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Duratele de tratament cu Vosevi recomandate pentru toate genotipurile de VHC

Populația de pacienți	Durata tratamentului
Pacienți netratați anterior cu AAD, fără ciroză hepatică	8 săptămâni
Pacienți netratați anterior cu AAD, cu ciroză hepatică compensată	12 săptămâni Durata de 8 săptămâni poate fi luată în considerare în cazul pacienților infectați cu genotipul 3 (vezi pct. 5.1)
Pacienți tratați anterior cu AAD*, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	12 săptămâni

AAD: medicament antiviral cu acțiune directă

* În studiile clinice, pacienții tratați anterior cu AAD au fost expuși la scheme de tratament combinate care au conținut oricare dintre următoarele: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (administrat în asociere cu sofosbuvir și velpatasvir mai puțin de 12 săptămâni)

Doză omisă

Dacă o doză de Vosevi este omisă și au trecut mai puțin de 18 ore de la momentul când doza trebuia luată în mod obișnuit, pacienții trebuie sfătuiți să ia comprimatul cât mai curând posibil; următoarea doză trebuie luată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie sfătuiți să aștepte și să ia următoarea doză de Vosevi la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia o doză dublă de Vosevi.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia un alt comprimat de Vosevi dacă apar vărsături în interval de 4 ore de la administrarea dozei. Dacă apar vărsături la mai mult de 4 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea unui alt comprimat de Vosevi (vezi pct. 5.1).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele referitoare la siguranța sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită hemodializă. Vosevi nu a fost studiat la pacienții cu IRST care necesită dializă. Vosevi poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, atunci când nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT] Clasa A). Vosevi nu se recomandă la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (CPT Clasa B sau C) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vosevi la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul întreg, împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). Din cauza gustului amar, se recomandă evitarea mestecării sau zdrobirii comprimatului filmat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) și/sau ai citocromului P450 (CYP) (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu rosuvastatină sau dabigatran etexilat (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu medicamente ce conțin etinilestradiol, precum contraceptive orale combinate sau inele contraceptive intravaginale (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradycardie severă și bloc cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează concomitent cu amiodarona. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Vosevi numai atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Vosevi.

Toți pacienții tratați concomitent sau cărora li s-a administrat recent amiodaronă trebuie avertizați cu privire la simptomele asociate bradicardiei și blocului cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Infecție concomitentă cu VHC/VHB

Nu există date privind utilizarea Vosevi la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/virusul hepatitei B (VHB). Cazuri de reactivare a VHB, unele dintre ele fiind letale, au fost raportate în timpul sau după tratamentul cu AAD. Screeningul pentru VHB trebuie efectuat la toți pacienții înainte de inițierea tratamentului. Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și de aceea trebuie monitorizați și tratați conform liniilor directoare clinice curente.

Insuficiență renală

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m²) și cu IRST care necesită hemodializă. Vosevi poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, atunci când nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (CPT Clasa A). Vosevi nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (CPT Clasa B sau C) (vezi pct. 5.2).

Pacienți cărora li s-a efectuat transplant hepatic

Siguranța și eficacitatea Vosevi în tratamentul infecției cu VHC la pacienții cărora li s-a efectuat transplant hepatic nu a fost evaluată. Tratamentul cu Vosevi, conform dozei recomandate (vezi pct. 4.2), trebuie ghidat pe baza unei evaluări a beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient în parte.

Utilizare concomitentă cu inductori moderati ai gp-P sau inductori moderati ai CYP

Medicamentele care sunt inductori moderati ai gp-P și/sau ai CYP (de exemplu, efavirenz, modafinil, oxcarbazepină sau rifapentină) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de sofosbuvir, velpatasvir și/sau voxilaprevir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Vosevi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Vosevi (vezi pct. 4.5).

Utilizare cu inhibitori puternici ai OATP1B

Medicamentele care sunt inhibitori puternici ai OATP1B (de exemplu, ciclosporină), pot determina creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice de voxilaprevir, a cărui siguranță nu a fost încă stabilită. Nu se recomandă administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai OATP1B cu Vosevi (vezi pct. 4.5).

Utilizare concomitentă cu anumite scheme de tratament antiretroviral pentru HIV

S-a demonstrat că Vosevi determină creșterea expunerii la tenofovir atunci când se utilizează împreună cu o schemă de tratament pentru HIV, care conține fumarat de tenofovir disoproxil și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (ritonavir sau cobicistat). Siguranța utilizării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Vosevi și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile potențiale asociate cu administrarea concomitentă de Vosevi și comprimatul conținând o asociere de doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau fumarat de tenofovir disoproxil împreună cu un inhibitor al proteazei HIV (de exemplu darunavir) potențat, în special la pacienții cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții cărora li se administrează Vosevi concomitent cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau cu fumarat de tenofovir disoproxil și un inhibitor al proteazei HIV potențat trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate tenofovirului. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fumarat de tenofovir disoproxil, emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil pentru recomandări privind monitorizarea renală.

Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un AAD. La pacienții cu diabet care încep tratamentul cu un AAD, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un AAD.

Excipienți

Vosevi conține lactoză. În consecință, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece Vosevi conține sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir, la utilizarea Vosevi poate apărea oricare dintre interacțiunile care au fost identificate separat pentru fiecare dintre aceste substanțe active.

Interacțiuni farmacocinetice

Potențialul Vosevi de a influența alte medicamente

Velpatasvirul și voxilaprevirul sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*), al polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și al OATP1B3. Administrarea Vosevi concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale acestor proteine transportoare poate determina creșterea expunerii la aceste medicamente. Sunt contraindicate medicamentele care sunt substraturi sensibile ale acestor transportoare și în cazul cărora valorile plasmatică crescute sunt asociate cu evenimente grave (vezi Tabelul 2). Administrarea concomitentă cu dabigatran etexilat (substrat al gp-P) și rosuvastatină (substrat al OATP1B și BCRP) este contraindicată (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2).

Potențialul altor medicamente de a influența Vosevi

Sofosbuvirul, velpatasvirul și voxilaprevirul sunt substraturi ale proteinelor transportoare de medicamente gp-P și BCRP. Velpatasvirul și voxilaprevirul sunt substraturi ale proteinelor transportoare de medicamente OATP1B1 și OATP1B3. *In vitro*, s-a observat un turnover metabolic lent al velpatasvirului mediat în principal de CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4 și al voxilaprevirului, mediat în principal de CYP3A4.

Medicamente care pot scădea expunerea plasmatică la Vosevi

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P și/sau inductori puternici ai CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatică de sofosbuvir, velpatasvir și/sau voxilaprevir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Vosevi. Este contraindicată utilizarea acestor medicamente concomitent cu Vosevi (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2).

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P și/sau inductori moderați ai CYP (de exemplu, efavirenz, modafinil, oxcarbazepină sau rifapentină) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatică de sofosbuvir, velpatasvir și/sau voxilaprevir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Vosevi. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Vosevi (vezi pct. 4.4 și Tabelul 2).

Medicamente care pot crește expunerea plasmatică la Vosevi

Administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă gp-P sau BCRP poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică de sofosbuvir, velpatasvir sau voxilaprevir. Medicamentele care inhibă OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 sau CYP3A4 pot determina creșterea concentrațiilor plasmatică de velpatasvir sau voxilaprevir. Nu se recomandă utilizarea inhibitorilor puternici ai OATP1B (de exemplu ciclosporina) împreună cu Vosevi (vezi pct. 4.4 și Tabelul 2). Nu se preconizează interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic cu Vosevi, mediate de inhibitorii gp-P, BCRP și CYP. Vosevi poate fi administrat concomitent cu inhibitori ai gp-P, BCRP sau CYP.

Interacțiuni farmacodinamice

Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Vosevi.

Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, imunosupresoare cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi influențată de modificările apărute în funcția hepatică în timpul tratamentului cu AAD, dată fiind eliminarea virusului VHC.

Pacienți tratați cu medicamente care conțin etinilestradiol

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin etinilestradiol poate spori riscul de creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) și este contraindicată (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2).

Interacțiuni între Vosevi și alte medicamente

Tabelul 2 prezintă o enumerare a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic („↔”: valorile intervalului de încredere [Î] de 90% pentru raportul mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate [GLSM, *geometric least-squares mean*] au fost cuprinse între limitele intervalului de interacțiune predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de interacțiune predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de interacțiune predefinit). Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studii efectuate fie cu combinația sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, componentele acesteia (sofosbuvir, velpatasvir și/sau voxilaprevir), fie sunt interacțiuni medicamentoase preconizate care pot apărea la utilizarea Vosevi. Tabelul nu include toate posibilitățile.

Tabelul 2: Interacțiuni între Vosevi și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
MEDICAMENTE PENTRU SCĂDEREA ACIDITĂȚII					
<i>Antiacide</i>					
de exemplu hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu (Creșterea pH-ului gastric scade solubilitatea velpatasvirului)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval 4 ore față de administrarea Vosevi.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
<i>Antagoniști ai receptorilor H₂</i>					
Famotidină (doză unică de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (doză unică de 400/100/100 mg) ^c Famotidină administrată simultan cu Vosevi Cimetidină ^d Nizatidină ^d Ranitidină ^d (Creșterea pH-ului gastric scade solubilitatea velpatasvirului)	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Antagoniștii receptorilor H ₂ pot fi administrați simultan cu Vosevi sau decalat față de acesta, într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea famotidinei 40 mg de două ori pe zi.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidină (doză unică de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (doză unică de 400/100/100 mg) ^c Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Vosevi (Creșterea pH-ului gastric scade solubilitatea velpatasvirului)	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>					
Omeprazol (20 mg o dată pe zi) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (doză unică de 400/100/100 mg) ^c Omeprazol administrat cu 2 ore înainte de Vosevi Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Creșterea pH-ului gastric scade solubilitatea velpatasvirului)	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		Inhibitorii pompei de protoni pot fi administrați concomitent cu Vosevi într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea omeprazolului 20 mg pe zi.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg o dată pe zi) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (doză unică de 400/100/100 mg) ^c Omeprazol administrat la 4 ore după Vosevi (Creșterea pH-ului gastric scade solubilitatea velpatasvirului)	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTIARITMICE					
Amiodaronă	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, voxilaprevir, velpatasvir și sofosbuvir.				Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Vosevi, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
Digoxină	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Administrarea Vosevi concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației plasmatice de digoxină. Sunt necesare măsuri de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină.
Digoxină (doză unică de 0,25 mg) ^c + velpatasvir (doză unică de 100 mg) (Inhibarea gp-P)	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir <i>S-a observat:</i> Digoxină				
		↑ 1,88 (1,71, 2,08)	↑ 1,34 (1,13, 1,60)		
ANTICOAGULANTE					
Dabigatran etexilat (doză unică de 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (doză unică de 400/100/100 mg) + voxilaprevir (doză unică de 100 mg) ^f (Inhibarea gp-P)	Efectul asupra concentrațiilor de sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir nu au fost studiate. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>S-a observat:</i> Dabigatran				Vosevi este contraindicată împreună cu dabigatran etexilat (vezi pct. 4.3).
		↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Edoxaban (Inhibarea OATP1B1)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Edoxaban (metabolit activ) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Nu se recomandă administrarea concomitentă a Vosevi cu edoxaban. În cazul în care se consideră necesară utilizarea unui inhibitor direct al factorului Xa, se poate lua în considerare apixabanul sau rivaroxabanul.
Antagoniști ai vitaminei K (Funcția hepatică se modifică în timpul tratamentului cu Vosevi).	Interacțiunea nu a fost studiată.				Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării concomitente de Vosevi cu toți antagoniștii vitaminei K.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTICONVULSIVANTE					
Fenitoină Fenobarbital (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Este contraindicată administrarea de Vosevi concomitent cu fenobarbital și fenitoină (vezi pct. 4.3).
Carbamazepină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>S-a observat:</i> Sofosbuvir				Vosevi este contraindicată împreună cu carbamazepină (vezi pct. 4.3).
	↓	↓			
		0,52 (0,43; 0,62)	0,52 (0,46; 0,59)		
ANTIFUNGICE					
Ketoconazol (Inhibarea gp-P și a CYP3A)	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg de două ori pe zi + velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^f	Nu a fost studiat efectul asupra expunerii la ketoconazol. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Inhibarea gp-P și a CYP3A)	<i>S-a observat:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Voriconazol (Inhibarea CYP3A)	Interacțiunea a fost studiată numai cu voxilaprevir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau voriconazol.
Voriconazol (200 mg de două ori pe zi) + voxilaprevir (doză unică de 100 mg) ^f	<i>S-a observat:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
ANTIMICOBACTERIENE					
Rifampicină (doză unică) (Inhibarea OATP1B)	Interacțiunea a fost studiată numai cu velpatasvir și voxilaprevir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Rifampicină ↔ Sofosbuvir				Este contraindicată administrarea de Vosevi concomitent cu rifampicina (vezi pct. 4.3).
Rifampicină (doză unică de 600 mg) + velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^f	<i>S-a observat:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Rifampicină (doză unică de 600 mg) + voxilaprevir (doză unică de 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Rifampicină (doză multiplă) (Inducerea gp-P și a CYP)	Efectul expunerii la rifampicină nu a fost studiat. <i>Se preconizează:</i> ↔ Rifampicină				
Rifampicină (600 mg o dată pe zi) + sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^f	<i>S-a observat:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi) + velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^f	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (doză unică de 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>S-a observat:</i> Sofosbuvir				Vosevi este contraindicat împreună cu rifabutină (vezi pct. 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentină (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Administrarea de Vosevi concomitent cu rifapentina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
MEDICAMENTE ANTIVIRALE HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ					
Fumarat de tenofovir disoproxil (Inhibarea gp-P)	S-a demonstrat că Vosevi determină creșterea expunerii la tenofovir (inhibarea gp-P). S-a observat o creștere a expunerii la tenofovir (ASC și C _{max}) de aproximativ 40% în timpul tratamentului concomitent cu Vosevi și darunavir + ritonavir + fumarat de tenofovir disoproxil/emtricitabină. Pacienții cărora li se administrează fumarat de tenofovir disoproxil concomitent cu Vosevi trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate cu fumaratul de tenofovir disoproxil. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsul care conține fumarat de tenofovir disoproxil, pentru recomandări privind monitorizarea renală (vezi pct. 4.4).				
Efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (600/200/300 mg o dată pe zi) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{f, h} (Inducerea CYP)	Interacțiunea a fost studiată numai cu sofosbuvir/velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↓ Voxilaprevir				Administrarea Vosevi concomitent cu efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
<i>S-a observat:</i>					
Efavirenz	↔	↔	↔		
Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14, 1,67)	↔			
Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)		
Emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă (200/25/25 mg o dată pe zi) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (100 mg o dată pe zi) ^f	<i>S-a observat:</i>				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă.
Rilpivirină	↔	↔	↔		
Sofosbuvir	↔	↔			
Velpatasvir	↔	↔	↔		
Voxilaprevir	↔	↔	↔		
MEDICAMENTE ANTIVIRALE HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV					
Atazanavir potențat cu ritonavir (doză unică de 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (doză unică de 400/100/100 mg) ^f (Inhibarea OATP1B, gp-P și CYP3A)	Efectul asupra expunerii la atazanavir și ritonavir nu a fost studiat. <i>Se preconizează:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Se preconizează ca administrarea concomitentă a Vosevi cu atazanavir să crească concentrația voxilaprevirului. Administrarea concomitentă a Vosevi cu scheme de tratament care conțin atazanavir nu este recomandată.
<i>S-a observat:</i>					
Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)			
Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)			
Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)			

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
Darunavir potențat cu ritonavir (800 + 100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi) ^j + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (100 mg o dată pe zi) ^f Inhibarea OATP1B, gp-P și CYP3A)	<i>S-a observat:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,74)	Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi, darunavir (potențat cu ritonavir) sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	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 (Inhibarea OATP1B)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Administrarea de Vosevi concomitent cu scheme de tratament care conțin lopinavir nu este recomandată.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI					
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi) ^k + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200/300 mg o dată pe zi) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^{f,h}	S-a studiat numai interacțiunea cu sofosbuvir/velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Voxilaprevir				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi, raltegravir sau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil.
	<i>S-a observat:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă (150/150/200/10 mg o dată pe zi) ^l + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (100 mg o dată pe zi) ^f (Inhibarea OATP1B, gp-P/BCRP și CYP3A)	<i>S-a observat:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă.
	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 o dată pe zi) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^h	S-a studiat numai interacțiunea cu sofosbuvir/velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Voxilaprevir				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau dolutegravir.
	<i>S-a observat:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE					
Sunătoare (Inducerea gp-P și a CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Este contraindicată administrarea de Vosevi împreună cu preparate care conțin sunătoare (vezi pct. 4.3).
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI					
Atorvastatină	S-a studiat numai interacțiunea cu sofosbuvir/velpatasvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatina poate fi administrată împreună cu Vosevi într-o doză care nu depășește atorvastatină 20 mg.
Atorvastatină (doză unică de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg o dată pe zi) ^f	<i>S-a observat:</i> Atorvastatină	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
Rosuvastatină	Nu s-a studiat efectul asupra sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi împreună cu rosuvastatina este contraindicat (vezi pct. 4.3).
Rosuvastatină (doză unică de 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (100 mg o dată pe zi) ^f (Inhibarea OATP1B și a BCRP)	<i>S-a observat:</i> Rosuvastatină	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravastatină	Nu s-a studiat efectul asupra sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatina poate fi administrată împreună cu Vosevi într-o doză care nu depășește pravastatină 40 mg.
Pravastatină (doză unică de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (100 mg o dată pe zi) ^f (Inhibarea OATP1B)	<i>S-a observat:</i> Pravastatină	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Alte statine (Inhibarea OATP1B)	Nu a fost studiat efectul asupra fluvastatinei, lovastatinei, pitavastatinei și simvastatinei.				Nu se pot exclude interacțiunile cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Nu se recomandă administrarea concomitentă cu Vosevi.
ANALGEZICE NARCOTICE					
Metadonă	A fost studiată numai interacțiunea cu sofosbuvir <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau metadonă.
Metadonă (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zi]) + sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) ^f	<i>S-a observat:</i> R-metadonă	↔	↔	↔	
	S-metadonă	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică/Mecanismul posibil al interacțiunii	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) ^{a,b}				Recomandări privind administrarea concomitentă cu Vosevi
	Activ	C _{max}	ASC	C _{min}	
IMUNOSUPRESOARE					
Ciclosporină (doză unică de 600 mg) ^f + sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^e (Inhibarea OATP1B sau gp-P sau BCRP)	<i>S-a observat:</i> Ciclosporină	↔	↔		Administrarea de Vosevi concomitent cu ciclosporina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Ciclosporină (doză unică de 600 mg) ^e + velpatasvir (doză unică de 100 mg) ^f	Ciclosporină	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22, 2,01)	↑ 2,03 (1,51, 2,71)		
Ciclosporină (doză unică de 600 mg) ^e + voxilaprevir (doză unică de 100 mg) ^f	Ciclosporină	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Tacrolimus	Nu s-a studiat efectul asupra expunerii la velpatasvir sau voxilaprevir. <i>Se preconizează:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Nu este necesară ajustarea dozei de Vosevi sau tacrolimus la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
Tacrolimus (doză unică de 5 mg) ^e + sofosbuvir (doză unică de 400 mg) ^f	<i>S-a observat:</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)		
CONTRACEPTIVE ORALE					
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg o dată pe zi) + voxilaprevir (100 mg o dată pe zi) ^f	<i>S-a observat:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Este contraindicată administrarea de Vosevi cu medicamente care conțin etinilestradiol (vezi pct. 4.3). Trebuie luate în considerare metode de contracepție alternative (de exemplu, contracepție numai cu progestin sau pe bază de metode ne hormonale).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
STIMULANȚI					
Modafinil (Inducerea gp-P și CYP)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Administrarea Vosevi concomitent cu modafinil nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

a. Raportul mediilor (ÎI 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentele administrate concomitent cu un medicament de studiu sau în asociere cu ambele medicamente de studiu. Niciun efect = 1,00.

b. Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.

- c. Limita minimă de 70% în cadrul căreia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- d. Acestea sunt medicamente din cadrul aceleiași clase, pentru care se preconizează interacțiuni similare.
- e. Limita intervalului de bioechivalență/echivalență 80-125%.
- f. Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- g. Administrat sub formă de combinație cu doză fixă de efavirenz, emtricitabină și FD de tenofovir.
- h. Administrat sub formă de combinație cu doză fixă de sofosbuvir, velpatasvir.
- i. Administrat sub formă de combinație cu doză fixă de emtricitabină, rilpivirină și tenofovir alafenamidă.
- j. Administrat sub formă de combinație de doză fixă de emtricitabină, fumarat de tenofovir disoproxil.
- k. Intervalul de 50-200% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- l. Administrat ca combinație de doză fixă de elvitegravir, cobicistat, emtricitabină și tenofovir alafenamidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sofosbuvirului, velpatasvirului, voxilaprevirului sau Vosevi la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Sofosbuvir

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolan, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Velpatasvir

Studiile la animale au evidențiat o posibilă legătură cu toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Voxilaprevir

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, nu este recomandată utilizarea de Vosevi în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sofosbuvirul, metaboliții sofosbuvirului, velpatasvirului sau ai voxilaprevirului se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice disponibile la animale au evidențiat excreția velpatasvirului și a metaboliților sofosbuvirului în lapte. Când s-a administrat la femelele de șobolan care alăptau, voxilaprevirul a fost detectat în plasma puilor alăptați.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, Vosevi nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Vosevi asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale sofosbuvirului, velpatasvirului sau voxilaprevirului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vosevi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice de fază 2 și fază 3, procentul de pacienți la care tratamentul a fost întrerupt definitiv din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp 8 săptămâni. În grupul de tratament cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir cu durata de 12 săptămâni nu au existat pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse în studiile clinice pivot de fază 2 și fază 3.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Evaluarea reacțiilor adverse legate de tratamentul cu Vosevi s-a bazat pe datele referitoare la siguranță obținute în cadrul studiilor clinice, și pe experiența de după punerea pe piață. Toate reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 3. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 3: Reacțiile adverse medicamentoase identificate pentru Vosevi

Frecvența	Reacția adversă la medicament
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente	diaree, greață
Frecvente	dureri abdominale, scădere a apetitului alimentar, vărsături
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	erupție cutanată
Mai puțin frecvente	angioedem ^a
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente	mialgie
Mai puțin frecvente	spasme musculare
<i>Investigații diagnostice:</i>	
Frecvente	valori crescute ale bilirubinemiei totale

a. Reacție adversă identificată în cadrul procesului de supraveghere de după punerea pe piață a medicamentelor care conțin sofosbuvir/velpatasvir

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează concomitent cu amiodaronă și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Afecțiuni cutanate

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

Anomalii ale analizelor de laborator

Bilirubinemie totală

În studiile clinice de fază 3, s-au observat creșteri ale valorilor bilirubinemiei totale mai mici sau egale cu 1,5 x limita superioară normală la 4% din pacienții fără ciroză hepatică și la 10% din pacienții cu ciroză hepatică compensată, din cauza inhibării OATP1B1 și OATP1B3 de către voxilaprevir. Valorile bilirubinemiei totale au scăzut după încheierea tratamentului cu Vosevi.

Pacienți cu insuficiență renală

Siguranța sofosbuvirului ca tratament în doză fixă combinat fie cu ledipasvir, fie cu velpatasvir a fost studiată la 154 de pacienți cu IRST ce necesită dializă (Studiul 4062 și Studiul 4063). În acest context, expunerea la metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului este crescută de 20 de ori, depășind nivelurile la care au fost observate reacții adverse în studiile preclinice. În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimente adverse și decese nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu IRST.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Dozele maxime documentate pentru sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir au fost doze unice de 1200 mg și respectiv de 500 mg și 900 mg. În studiile cu sofosbuvir și velpatasvir efectuate la voluntari sănătoși, nu s-au observat efecte nefavorabile la aceste valori ale dozelor, iar evenimentele adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile la care s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cărora li s-a administrat voxilaprevir 900 mg au fost diaree (34%), greață (17%) și cefalee (9%).

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Vosevi. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Abordarea terapeutică a supradozajului cu Vosevi constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Hemodializa poate elimina în mod eficient metabolitul circulant principal al sofosbuvirului, GS-331007, cu o rată de eliminare de 53%. Este puțin probabil ca hemodializa să poată elimina în mod semnificativ velpatasvirul sau voxilaprevirul, deoarece velpatasvirul și voxilaprevirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicament antiviral cu acțiune directă, codul ATC: **J05AP56**

Mecanism de acțiune

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care este implicată în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B și determină întreruperea sintezei lanțului. Într-o analiză biochimică, GS-461203 a inhibat activitatea polimerazei recombinantului NS5B din genotipul VHC 1b, 2a, 3a și 4a. GS-461203 nu este nici inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitocondriale.

Velpatasvirul este un inhibitor pan-genotipic al VHC, care țintește proteina NS5A a VHC, care este implicată în replicarea ARN-ului.

Voxilaprevirul este un inhibitor pan-genotipic al proteazei NS3/4A a VHC. Voxilaprevirul acționează drept un inhibitor necovalent, reversibil al proteazei NS3/4A.

Activitate antivirală

Valorile concentrației efective 50% (CE₅₀) a sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului împotriva repliconilor cu lungime completă sau chimerici care codifică secvențe ale proteazei NS5B, NS5A și NS3 din tulpinile de laborator sunt detaliate în Tabelul 4. Valorile CE₅₀ a sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului împotriva izolatelor clinice sunt detaliate în Tabelul 5.

Tabelul 4 Activitatea sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului împotriva repliconilor de laborator cu lungime completă sau chimerici

Genotipul repliconului	CE ₅₀ a sofosbuvirului, nM ^a	CE ₅₀ a velpatasvirului, nM ^a	EC ₅₀ a voxilaprevirului, 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	NSC	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	NSC	NSC	2,9 ^f

NSC: nu se cunoaște (nu există date disponibile)

a. Valoarea medie provenită din mai multe experimente cu același replicon de laborator.

b. Pentru testare s-au utilizat repliconi 1b chimerici purtători ai genelor NS5B din genotipurile 2b, 5a sau 6a.

c. Date provenite de la diferite tulpini de repliconi NS5A cu lungime completă sau repliconi NS5A chimerici purtători ai genelor NS5A cu lungime completă, care conțin polimorfisme L31 sau M31.

d. Date provenite de la repliconi NS5A chimerici purtători ai aminoacizilor 9-184 ai NS5A.

e. Linii celulare stabile care exprimă repliconi Renilla cu secvențe codificate de luciferază.

f. Date obținute din repliconi transfecțați tranzitorii.

Tabelul 5: Activitatea sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului împotriva repliconilor tranzitorii conținând protează NS5A, NS5B sau NS3 din izolate clinice

Genotipul repliconului	Repliconi conținând NS5B din izolate clinice		Repliconi conținând NS5A din izolate clinice		Repliconi conținând protează NS3 din izolate clinice	
	Număr de izolate clinice	CE ₅₀ mediană a sofosbuvirului, nM (interval)	Număr de izolate clinice	CE ₅₀ mediană a velpatasvirului, nM (interval)	Număr de izolate clinice	CE ₅₀ mediană a voxilaprevirului, nM (interval)
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	NSC	NSC	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	NSC	NSC	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	NSC	NSC	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 NSC
5a	NSC	NSC	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	NSC	NSC	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	NSC	NSC	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

NSC: nu se cunoaște (nu există date disponibile)

Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului, dar a determinat scăderea de 13 și respectiv 6,8 ori a activității anti-VHC a velpatasvirului și voxilaprevirului împotriva repliconilor VHC de genotip 1a.

Rezistența

În culturi de celule

În cazul sofosbuvirului, substituția S282T a NS5B a fost selectată în repliconii din genotipurilor 1-6 și a fost asociată cu o sensibilitate redusă de 2 până la 18 ori la sofosbuvir.

În cazul velpatasvirului, în repliconii genotipurilor 1-6, substituțiile asociate cu rezistența selectate la 2 sau mai multe genotipuri au fost L31I/V și Y93H. Mutageneza dependentă de situs a variantelor NS5A asociate cu rezistența (VAR) a evidențiat faptul că substituțiile care determină o scădere > 100 de ori a sensibilității la velpatasvir sunt M28G, A92K și Y93H/N/R/W la genotipul 1a, A92K la genotipul 1b, C92T și Y93H/N la genotipul 2b, Y93H la genotipul 3 și L31V și P32A/L/Q/R la genotipul 6. Niciuna dintre VAR individuale testate la genotipurile 2a, 4a sau 5a nu a determinat o scădere > 100 de ori a sensibilității la velpatasvir.

Pentru voxilaprevir, în repliconii genotipurilor 1-6, substituțiile asociate cu rezistența selectate la 2 sau mai multe genotipuri au fost Q41H, A156V/T/L și D168E/H/Y. Mutageneza dependentă de situs a VAR NS3 cunoscute a evidențiat faptul că substituțiile care determină o scădere > 100 de ori a sensibilității la voxilaprevir sunt A156V, A156T sau A156L în genotipul 1a, 1b, 2a, 3a și 4. Niciuna dintre VAR individuale testate la genotipurile 2b, 5a sau 6a nu a determinat o scădere > 100 de ori a sensibilității la voxilaprevir.

Atât în cazul velpatasvirului, cât și al voxilaprevirului, combinațiile VAR au evidențiat adesea scăderi mai mari ale sensibilității decât numai VAR individuale.

Rezistența încrucișată în cultura de celule

Voxilaprevir este activ *in vitro* împotriva majorității VAR NS3 care determină rezistență la inhibitorii proteazei NS3/4A de primă generație. În plus, velpatasvir este activ *in vitro* împotriva majorității VAR NS5A care determină rezistență la ledipasvir și daclatasvir. Sofosbuvirul, velpatasvirul și voxilaprevirul au fost complet activi împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte clase de AAD cu mecanisme de acțiune diferite, de exemplu, voxilaprevirul a fost complet activ împotriva VAR a IN NS5A și NS5B.

În studii clinice

Studii la pacienți expuși anterior la AAD

Dintre cei 263 de pacienți expuși anterior la inhibitori ai NS5A și tratați cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 12 săptămâni în cadrul studiului POLARIS-1 (vezi Tabelul 10), 7 din 263 (3%) pacienți (2 cu genotip 1, 4 cu genotip 3 și 1 cu genotip 4) nu au obținut un răspuns virusologic susținut (RVS12) și s-au calificat pentru analiza privind rezistența; 6 au avut recădere și 1 a avut o reacție virusologică, datele farmacocinetice fiind conforme non-aderenței. Pacientul cu genotip 1a și reacție virusologică a dezvoltat VAR NS5A L31M și Y93H. Un pacient cu genotipul 4d care a avut recădere a dezvoltat VAR NS5A Y93H. Nicio VAR asociată cu rezistența la inhibitorii nucleozidici (IN) ai NS3, NS5A sau NS5B nu a apărut la ceilalți 5 pacienți care au avut recădere.

Dintre cei 182 de pacienți tratați anterior cu AAD cărora li s-a administrat sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 12 săptămâni în cadrul grupului de tratament POLARIS-4 (vezi Tabelul 11), 1 din 182 (1%) a avut recădere și s-a calificat pentru analiza privind rezistența. Nicio VAR a IN ai NS3, NS5A sau NS5B nu a apărut la acest pacient infectat cu genotipul VHC 1a.

Studii la pacienți neexpuși anterior la AAD

În cadrul grupului de tratament cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 8 săptămâni al studiului POLARIS-2 (vezi Tabelul 12), un total de 21 din 501 (4%) pacienți (16 cu genotip 1, 2 cu genotip 2, 2

cu genotip 4 și 1 cu genotip 5) s-au calificat pentru analiza privind rezistența ca urmare a recăderii. Din acești 21 de pacienți, 1 pacient a avut virus cu VAR Q30R și L31M emergente ale NS5A la eșec. Nicio VAR a IN ai NS5B nu a apărut la niciunul dintre acești 21 de pacienți la eșec. În cadrul grupului de tratament cu sofosbuvir/velpatasvir timp de 12 săptămâni, un total de 3 din 440 (1%) pacienți (2 cu genotip 1, 1 cu genotip 4) s-au calificat pentru analiza privind rezistența, ca urmare a recăderii. Din acești 3 pacienți, 1 pacient (33%) a avut virus cu VAR Y93N al NS5A la eșec. Nicio VAR a IN ai NS3 și NS5B nu a apărut la niciunul dintre acești 3 pacienți.

În cadrul grupului de tratament cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 8 săptămâni al studiului POLARIS-3 (vezi Tabelul 14), 2 din 110 (2%) din pacienți (genotip 3) s-au calificat pentru analiza privind rezistența ca urmare a recăderii. Nicio VAR a IN ai NS3, NS5A sau NS5B nu a apărut la niciunul din acești pacienți. În cadrul grupului de tratament cu sofosbuvir/velpatasvir timp de 12 săptămâni, 2 din 109 (2%) pacienți s-au calificat pentru analiza privind rezistența, ca urmare a eșecului virologic. Ambii pacienți au avut virus cu VAR Y93H al NS5A la eșec. Nicio VAR a IN ai NS3, sau NS5B nu a apărut la niciunul dintre acești pacienți.

Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența asupra rezultatului tratamentului

Studii la pacienți expuși anterior la AAD

S-au efectuat analize pentru explorarea asocierii dintre VAR inițiale preexistente ale NS3 și NS5A și rezultatele tratamentului pentru pacienții care fuseseră tratați anterior cu scheme de AAD și care au primit sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 12 săptămâni în cadrul POLARIS-1 și POLARIS-4. Acestea sunt indicate în Tabelul 6.

Tabelul 6: VRS12 la pacienții expuși anterior la AAD cu sau fără VAR NS3 sau NS5A inițiale, în funcție de studiu

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 12 săptămâni	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Nicio VAR NS3 sau NS5A	98% (42/43)	99% (85/86)
Orice VAR NS3 sau NS5A	97% (199/205)	100% (83/83)
Numai NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Numai NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 și NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
VAR nedeterminate nici pentru NS3, nici pentru NS5A ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Pacienți cu eșec la secvențierea genei NS3 și/sau NS5A.

S-a obținut RVS12 la 18 din 19 (95%) pacienți cu VAR inițiale asociate cu rezistența la IN ai NS5B în POLARIS-1, inclusiv 2 pacienți care aveau virusul cu VAR la IN ai S282T NS5B pe lângă VAR NS5A la momentul inițial. În POLARIS-4, în total 14 pacienți au avut virusul cu VAR la IN ai NS5B la momentul inițial și toți au obținut RVS12.

Studii la pacienți neexpuși anterior la AAD

S-au efectuat analize pentru explorarea asocierii dintre VAR inițiale preexistente ale NS3 și NS5A și rezultatele tratamentului pentru pacienții care nu fuseseră tratați anterior cu scheme de AAD și care au primit sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 8 săptămâni în cadrul POLARIS-2 și POLARIS-3. Acestea sunt indicate în Tabelul 7.

Tabelul 7: RVS12 la pacienții neexpuși la AAD cu sau fără VAR NS3 sau NS5A inițiale, în funcție de studiu

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir timp de 8 săptămâni	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Nicio VAR a NS3 sau NS5A	98% (224/229)	98% (80/82)
Orice VAR a NS3 sau NS5A	94% (234/250)	100% (23/23)
Numai NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Numai NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 și NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
VAR nedeterminate nici pentru NS3, nici pentru NS5A ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Pacienți cu eșec la secvențierea genei NS3 și/sau NS5A.

S-a obținut RVS12 la toți cei 39 de pacienți care au avut VAR inițiale ale IN ai NS5B din POLARIS-2 și 2 din 3 (67%) pacienți din POLARIS-3. VAR S282T a IN ai NS5B nu a fost detectată la niciun pacient din studiile POLARIS-2 și POLARIS-3. În rândul subiecților cu genotip 1a din cadrul POLARIS-2, RVS12 a fost 87% (53/61) pentru cei cu VAR Q80K/L/R și de 94% (99/105) pentru cei fără VAR Q80K/L/R.

Eficacitate clinică

Eficacitatea Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) a fost evaluată în cadrul a patru studii de fază 3, două studii la pacienți expuși anterior la AAD și două studii la pacienți neexpuși anterior la AAD, cu infecție cu VHC de genotip 1 până la 6, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată, așa cum se rezumă în Tabelul 8. Datele demografice și caracteristicile inițiale pentru toate studiile sunt detaliate în Tabelul 9.

Tabelul 8: Studii efectuate cu Vosevi

Studiu	Populație	Grupurile studiului și durata (Număr de pacienți tratați)	Detalii suplimentare privind studiul
POLARIS-1 (randomizat, dublu-orb)	Pacienți expuși anterior la inhibitori NS5A, GT1-6, cu sau fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 săptămâni (N=263) • Placebo 12 săptămâni (N=152) 	Studiu controlat cu placebo, în cadrul căruia pacienții cu infecție GT1 au fost randomizați în raport de 1:1 la SOF/VEL/VOX sau placebo timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție GT2-6 au fost înrolați numai în grupul cu SOF/VEL/VOX, timp de 12 săptămâni.
POLARIS-4 (deschis)	Pacienți expuși anterior la AAD (care nu mai primiseră un inhibitor NS5A), GT1-6, cu sau fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 săptămâni (N=182) • SOF/VEL 12 săptămâni (N=151) 	Pacienții cu infecție GT1-3 au fost randomizați în raport de 1:1 la SOF/VEL/VOX sau SOF/VEL timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție GT4-6 au fost înrolați numai în grupul de SOF/VEL/VOX, timp de 12 săptămâni.
POLARIS-2 (deschis)	Pacienți neexpuși anterior la AAD, GT 1, 2, 4, 5, 6, cu sau fără ciroză hepatică, GT 3 fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 săptămâni (N=501) • SOF/VEL 12 săptămâni (N=440) 	Pacienții cu infecție GT1-4 au fost randomizați în raport de 1:1 la SOF/VEL/VOX timp de 8 săptămâni sau SOF/VEL timp de 12 săptămâni. Pacienții cu infecție GT5-6 au fost înrolați numai în grupul cu SOF/VEL/VOX, timp de 8 săptămâni.

Studiu	Populație	Grupurile studiului și durata (Număr de pacienți tratați)	Detalii suplimentare privind studiul
POLARIS-3 (deschis)	Pacienți neexpuși anterior la AAD, cu GT 3 și ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 săptămâni (N=110) • SOF/VEL 12 săptămâni (N=109) 	Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 SOF/VEL/VOX timp de 8 săptămâni sau la SOF/VEL timp de 12 săptămâni.

AAD: antiviral cu acțiune directă; GT = genotip; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabelul 9: Date demografice și caracteristici inițiale pentru pacienții înrolați în POLARIS-1, -2, -3 și -4

Caracteristicile pacientului	Studii la pacienți expuși anterior la AAD		Studii la pacienți neexpuși anterior la AAD	
	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Vârsta (ani) mediană (interval)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sex masculin	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Rasă</i>				
Negru/afro-american	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Alb	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Hispanic/latino	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Genotip 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Genotip 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Genotip 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Genotip 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Genotip 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Genotip 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
ARN VHC ≥ 800.000 UI/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Ciroză hepatică compensată	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Centru</i>				
SUA	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
În afara SUA	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

Concentrațiile serice de ARN VHC au fost măsurate în studiile clinice utilizând testul VHC COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (versiunea 2.0), cu o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 15 UI/ml. Răspunsul virusologic susținut (RVS12), definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încetarea tratamentului, a reprezentat criteriul final principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC.

Studii clinice la pacienți expuși anterior la AAD

Adulți expuși anterior la inhibitori NS5A (POLARIS-1)

Tabelul 10 prezintă RVS12 pentru studiul POLARIS-1, în funcție de genotipul VHC. Perioada de timp mediană înainte de eșecul AAD și prima doză de Vosevi pentru pacienții înrolați în POLARIS-1 a fost de 39 săptămâni (interval: 11 până la 299 săptămâni). La niciun pacient din grupul cu administrare de placebo nu s-a obținut RVS4.

Tabelul 10: RVS12 în studiul POLARIS-1*, în funcție de genotipul VHC, la pacienți expuși anterior la inhibitori ai NS5A

	SOF/VEL/VOX timp de 12 săptămâni (n = 263)								
	Total (toate 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)	Total ^b (n = 150)					
RVS12	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>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>									
Eșec virusologic sub tratament ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recădere ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Altele ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genotip

* Inhibitorii NS5A anteriori cei mai frecvenți au fost ledipasvir (LDV) (51%), daclatasvir (27%) și ombitasvir (11%).

a. Un pacient cu genotip nedeterminat a obținut RVS12.

b. Patru pacienți au avut subtipuri de genotip 1 altele decât genotipul 1a sau genotipul 1b; toți cei 4 pacienți au obținut RVS12.

c. Datele farmacocinetice pentru 1 pacient cu eșec virusologic în timpul tratamentului au fost compatibile cu non-aderența.

d. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

e. „Altele” include pacienții cu date lipsă și pe cei care au întrerupt tratamentul înainte de supresia virusologică.

Adulți expuși anterior la AAD cărora nu li s-au administrat inhibitori ai NS5A (POLARIS-4)

Tabelul 11 prezintă RVS12, în funcție de genotipul VHC și rezultatul virusologic în cadrul studiului POLARIS-4. Perioada de timp mediană dintre eșecul anterior la AAD și prima doză de Vosevi sau sofosbuvir/velpatasvir pentru pacienții înrolați în studiul POLARIS-4 a fost de 76 de săptămâni (interval: 10 până la 549 săptămâni).

Tabelul 11: RVS12 în funcție de genotipul VHC și rezultatul virusologic în studiul POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 săptămâni (n = 182)	SOF/VEL 12 săptămâni (n = 151)
RVS12 global	98% (178/182)	90% (136/151)
Genotipul 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Genotipul 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Genotipul 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Genotipul 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Genotipul 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Genotipul 4	100% (19/19)	0/0
<i>Rezultat pentru pacienții fără RVS</i>		
Eșec virusologic sub tratament ^a	0/182	1% (1/151)
Recădere ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Altele ^c	2% (3/182)	0/151

a. Majoritatea pacienților (85%) au înregistrat anterior eșec în urma unei scheme care conținea sofosbuvir.

b. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

c. „Altele” include pacienții cu date lipsă și pe cei care au întrerupt tratamentul înainte de supresia virusologică.

Studii clinice la pacienții neexpuși anterior la AAD

Adulți neexpuși anterior la AAD cu infecție VHC cu genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 (POLARIS-2)

Tabelul 12 prezintă RVS12 în funcție de genotipul VHC și rezultatul virusologic pentru studiul POLARIS-2.

Tabelul 12: RVS12 și răspunsul virusologic (în funcție de genotipul VHC) în studiul POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 săptămâni (n = 501)	SOF+VEL 12 săptămâni (n = 440)
RVS12 global^a	95% (477/501)	98% (432/440)
Genotipul 1 ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
Genotipul 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Genotipul 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Genotipul 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Genotipul 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Genotipul 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Genotipul 5	94% (17/18)	0/0
Genotipul 6	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>		
Eșec virusologic sub tratament	0/501	0/440
Recădere ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Altele ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* 23% din pacienții înrolați în POLARIS-2 primiseră anterior tratament cu o schemă care conținea interferon.

a. Doi pacienți cu genotip nedeterminat din grupul SOF/VEL/VOX au obținut RVS12.

b. Doi pacienți au avut subtipuri de genotip 1 altele decât genotipul 1a sau genotipul 1b; ambii pacienți au obținut RVS12.

c. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

d. „Altele” include pacienții cu date lipsă și pe cei care au întrerupt tratamentul înainte de supresia virusologică.

Tratamentul cu Vosevi timp de 8 săptămâni în cadrul POLARIS-2 nu a demonstrat non-inferioritate față de tratamentul cu sofosbuvir/velpatasvir timp de 12 săptămâni, cu o marjă prestabilită de -5%. Diferența între RVS12 a fost determinată de rata de răspuns mai scăzută la pacienții cu infecție cu genotipul 1a și/sau ciroză hepatică. La pacienții cu genotipul 1a fără ciroză hepatică, tratați cu Vosevi timp de 8 săptămâni, rezultatul a fost influențat de următorii factori de referință: IMC \geq 30 kg/m², Q80K/L/R VAR, IL28B non-CC, ARN VHC \geq 800000 UI/ml. RVS12 a fost de 98% în rândul pacienților cu doi sau mai puțini factori și de 81% în rândul pacienților cu trei sau patru factori. Tabelul 13 prezintă RVS12 în funcție de genotipul VHC și în funcție de starea cirozei hepatice pentru studiul POLARIS-2.

Tabelul 13: RVS12 în funcție de genotipul VHC și rezultatul virusologic la pacienții cărora li s-a administrat Vosevi timp de 8 săptămâni fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică în studiul POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 săptămâni	
	Fără ciroză hepatică (411/501)	Cu ciroză hepatică (90/501)
RVS12 global^a	96% (395/411)	91% (82/90)
Genotipul 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
Genotipul 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
Genotipul 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Genotipul 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Genotipul 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Genotipul 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Genotipul 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Genotipul 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>		
Eșec virusologic sub tratament	0/411	0/90
Recădere ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Altele ^e	< 1% (2/411)	1% (1/90)

a. Doi pacienți fără ciroză hepatică cu genotip nedeterminat din grupul SOF/VEL/VOX au obținut RVS12.

b. Un pacient fără ciroză hepatică a avut subtipuri de genotip 1 altele decât genotipul 1a sau genotipul 1b; pacientul a obținut RVS12.

c. RVS12 este 89% la pacienții cu genotipul 1a în centrele din SUA și 97% la pacienții cu genotipul 1a înrolați în centrele din afara SUA.

d. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

e. „Altele” include pacienții cu date lipsă și pe cei care au întrerupt tratamentul înainte de supresia virusologică.

Adulți neexpuși anterior la AAD, cu infecție VHC cu genotipul 3 și ciroză hepatică compensată (POLARIS-3)

Tabelul 14 prezintă RVS12 și rezultatul virusologic pentru studiul POLARIS-3.

Tabelul 14: RVS12 și răspunsul virusologic în studiul POLARIS-3 (VHC cu genotipul 3 cu ciroză hepatică compensată)*

	SOF/VEL/VOX 8 săptămâni (n = 110)	SOF/VEL 12 săptămâni (n = 109)
RVS12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>		
Eșec virusologic sub tratament	0/110	1% (1/109)
Recădere ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Altele ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* 29% din pacienții înrolați în POLARIS-3 primiseră anterior tratament cu o schemă care conținea interferon.

a. Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b. „Altele” include pacienții cu date lipsă și pe cei care au întrerupt tratamentul înainte de supresia virusologică.

Adulți tratați anterior cu o schemă care conținea sofosbuvir/velpatasvir

Tratamentul cu Vosevi timp de 12 săptămâni a fost evaluat la pacienții care au fost tratați anterior cu o schemă care conținea sofosbuvir/velpatasvir. Perioada de timp mediană până la repetarea tratamentului a fost de 414 zile (interval: 198 până la 1271). Dintre cei 31 de pacienți înrolați, 74% (23/31) au fost bărbați, 81% (25/31) au fost de rasă albă, 71% (22/31) au avut un indice al masei corporale la momentul inițial < 30 kg/m², 48% (15/31) prezentau ciroză compensată, 58% (18/31) au fost tratați anterior cu sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir, iar 42% (13/31) au fost tratați anterior cu sofosbuvir și velpatasvir. Majoritatea subiecților aveau o infecție cu VHC de genotip 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) sau genotip 3 (26% (8/31)). Rata RVS12 global a fost de 100% (31/31).

Vârșnici

Studiile clinice efectuate cu Vosevi au inclus 189 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste (17% din numărul total de pacienți din studiile clinice de fază 2 și 3). În toate grupurile de tratament, ratele de răspuns observate la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani au fost similare celor raportate la pacienții cu vârsta < 65 ani.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul hepatitei C cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Proprietățile farmacocinetice ale sofosbuvirului, metabolitului GS-331007, velpatasvirului și voxilaprevirului au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită cronică C.

Sofosbuvir

În urma administrării orale de Vosevi, sofosbuvirul a fost absorbit rapid, valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime fiind atinsă după aproximativ 2 ore de la administrarea dozei. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime a metabolitului GS-331007 a fost atinsă la 4 ore de la administrarea dozei. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale la pacienți cu infecție cu VHC, media ASC₀₋₂₄ la starea de echilibru și C_{max} pentru sofosbuvir (n = 1038) au fost de 1665 ng•h/ml și respectiv 678 ng/ml; media ASC₀₋₂₄ la starea de echilibru și C_{max} pentru GS-331007 (n = 1593) au fost de 12834 ng•h/ml și respectiv 744 ng/ml. ASC₀₋₂₄ și C_{max} pentru sofosbuvir și GS-331007 au fost similare la pacienții adulți sănătoși și la subiecții cu infecție cu VHC.

Velpatasvir

Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime de velpatasvir a fost atinsă la 4 ore de la administrarea dozei. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC, media ASC_{0-24} la starea de echilibru și C_{max} pentru velpatasvir (n=1595) au fost de 4041 ng•h/ml și respectiv, 311 ng/ml. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 137), ASC_{0-24} și C_{max} pentru velpatasvir au fost cu 41% mai mici și respectiv cu 39% mai mici la pacienții cu infecție cu VHC.

Voxilaprevir

Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime de voxilaprevir a fost atinsă la 4 ore de la administrarea dozei. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC, media ASC_{0-24} la starea de echilibru și C_{max} pentru voxilaprevir (n = 1591) au fost de 2577 ng•h/ml și respectiv, 192 ng/ml. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 63), atât ASC_{0-24} cât și C_{max} pentru voxilaprevir au fost cu 260% mai mari la pacienții cu infecție cu VHC.

Efectele alimentelor

Atunci când Vosevi sau componentele sale luate împreună au fost administrate cu alimente, valorile ASC_{0-inf} și C_{max} pentru sofosbuvir au fost cu 64% până la 144%, respectiv cu 9% până la 76% mai mari; valorile ASC_{0-inf} și C_{max} pentru velpatasvir au fost cu 40% până la 166%, respectiv cu 37% până la 187% mai mari; și valorile ASC_{0-inf} și C_{max} pentru voxilaprevir au fost cu 112% până la 435%, respectiv cu 147% până la 680% mai mari. Valorile ASC_{0-inf} pentru GS-331007 nu s-au modificat, iar C_{max} a fost cu 19% până la 35% mai mică atunci când Vosevi sau componentele sale luate împreună au fost administrate cu alimente.

Distributie

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 61-65% de proteinele plasmatice umane, legarea fiind independentă de concentrația plasmatică de medicament pentru doze cuprinse între 1 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea metabolitului GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] a fost de aproximativ 0,7.

Velpatasvirul se leagă în proporție > 99% de proteinele plasmatice umane, legarea fiind independentă de concentrația plasmatică de medicament pentru doze cuprinse între 0,09 μg/ml și 1,8 μg/ml. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] a fost cuprins între 0,5 și 0,7.

Voxilaprevirul se leagă în proporție > 99% de proteinele plasmatice umane. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]- voxilaprevir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [¹⁴C] a fost cuprins între 0,5 și 0,8.

Metabolizare

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată în proporții egale de catepsina A (CatA) sau carboxilesteraza 1 (CES1) umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina 1 (HINT1) (proteină conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide), urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, GS-331007 a fost răspunzător pentru > 90% din expunerea sistemică totală.

Velpatasvirul este în principal un substrat al CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4 cu turnover lent. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, radioactivitatea în plasmă s-a datorat în principal (> 98%) medicamentului sub formă nemodificată. Metaboliții identificați în plasma umană

au fost reprezentați de velpatasvir monohidroxilat și demetilat. Velpatasvirul sub formă nemodificată reprezintă categoria principală prezentă în materiile fecale.

Voxilaprevirul este în principal un substrat al CYP3A4 cu turnover lent. După administrarea unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-voxilaprevir, radioactivitatea în plasmă s-a datorat în principal (aproximativ 91%) medicamentului sub formă nemodificată. Metaboliții majori identificați în plasma umană au fost reprezentați de voxilaprevir hidrolizat și dehidrogenat. Voxilaprevirul sub formă nemodificată reprezintă categoria principală prezentă în materiile fecale.

Eliminare

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, media totală a recuperării [¹⁴C]-radioactivității a fost mai mare de 92%, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007. Valoarea mediană a timpilor de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 în urma administrării Vosevi a fost de aproximativ 0,5 și, respectiv, 29 ore.

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-velpatesvir, media totală a recuperării [¹⁴C]-radioactivității a fost de 95%, aproximativ 94% și 0,4% fiind regăsită în materii fecale și respectiv în urină. Velpatesvirul sub formă nemodificată a reprezentat categoria principală în materiile fecale, fiind răspunzător pentru o medie de 77% din doza administrată, urmat de velpatesvir monohidroxilat (5,9%) și velpatesvir demetilat (3,0%). Aceste date indică faptul că excreția biliară a medicamentului sub formă nemodificată a reprezentat o cale majoră de eliminare pentru velpatesvir. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru velpatesvir în urma administrării Vosevi a fost de 17 ore.

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 100 mg de [¹⁴C]-voxilaprevir, media totală a recuperării [¹⁴C]-radioactivității a fost de 94%, toată radioactivitatea fiind măsurată în materiile fecale și deloc în urină. Voxilaprevirul sub formă nemodificată a reprezentat categoria principală în materiile fecale, fiind răspunzător pentru o medie de 40% din doza administrată. În materiile fecale s-au identificat și metaboliții voxilaprevirului, aceștia incluzând des-[metilciclopropilsulfonamidă]-voxilaprevir (22,1%), care se formează intestinal, dehidro-voxilaprevir (7,5%) și doi metaboliți des-[metilciclopropilsulfonamidă]-oxi-voxilaprevir (5,4% și 3,9%). Excreția biliară a medicamentului sub formă nemodificată a reprezentat o cale majoră de eliminare pentru voxilaprevir. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru voxilaprevir în urma administrării Vosevi a fost de 33 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

ASC pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru doze cuprinse între 200 mg și 1200 mg. ASC pentru velpatesvir crește într-o manieră mai mult decât proporțională cu doza de la 5 la 50 mg și într-o manieră mai puțin proporțională cu doza de la 50 la 450 mg, indicând faptul că absorbția velpatesvirului este limitată de solubilitate. ASC pentru voxilaprevir (studiat în condiții de aport alimentar) crește într-o manieră mai mult decât proporțională cu doza, în intervalul de doză de 100 până la 900 mg.

Potențialul *in vitro* al interacțiunilor medicamentoase cu sofosbuvir/velpatesvir/voxilaprevir

Sofosbuvirul, velpatesvirul și voxilaprevirul sunt substraturi ale proteinelor transportoare de medicamente gp-P și BCRP, iar GS-331007 nu este. Voxilaprevirul, și într-o mai mică măsură velpatesvirul, sunt și un substrat al OATP1B1 și OATP1B3. *In vitro*, s-a observat un turnover metabolic lent al velpatesvirului, mediat în principal de CYP2B6, CYP2C8 și CYP3A4 și al voxilaprevirului, mediat în principal de CYP3A4.

Sofosbuvirul și metabolitul GS-331007 nu sunt inhibitori ai transportorilor de medicamente și anume gp-P, BCRP, proteina 2 asociată cu rezistența multiplă la medicamente (*multidrug resistance-associated protein 2, MRP2*), pompa de export a sărurilor biliare (*bile salt export pump, BSEP*), OATP1B1, OATP1B3 și transportorul cationic organic (*organic cation transporter, OCT*) 1 și GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OAT3, OCT2 și proteinei 1 asociate cu rezistența multiplă la medicamente (MATE) și extruzia toxinelor. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori sau inductor ai CYP sau ai enzimelor 1A1 ale uridin-glucuronoziltransferazei (UGT).

Velpatasvirul este un inhibitor al proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și OATP2B1, iar implicarea sa în interacțiunile medicamentoase cu aceste proteine transportoare este limitată în principal de procesul absorbției. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, velpatasvirul nu este un inhibitor al transportorilor hepatici BSEP, proteinei co-transportoare a taurocolatului dependentă de sodiu (NTCP), OATP1A2 sau OCT1, transportorilor renali OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 sau MATE1, ori ai enzimelor CYP sau UGT1A1.

Voxilaprevirul este un inhibitor al proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3 și implicarea sa în interacțiunile medicamentoase cu acești transportori este în principal limitată la procesul de absorbție. La concentrații relevante din punct de vedere clinic, voxilaprevirul nu este un inhibitor al transportorilor hepatici OCT1, al transportorilor renali OCT2, OAT1, OAT3 sau MATE1, ori enzimelor CYP sau UGT1A1.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Rasă și sex

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de rasă sau sex, pentru sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir sau voxilaprevir.

Vârșnici

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că în intervalul de vârstă analizat (18 până la 85 ani), vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir sau voxilaprevir. La cei 13 pacienți cu vârste cuprinse între 75 și 84 de ani cu date farmacocinetice disponibile, expunerea medie la voxilaprevir a fost cu 93% mai mare decât expunerea medie observată la pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

Insuficiență renală

Tabelul 15 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la componentele Vosevi, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

Tabelul 15: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii (ASC) la SOF, GS-331007, velpatasvir și voxilaprevir, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală

	Subiecți neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG ≥ 50 și <80 ml/ minut/ 1,73m ²)	IR moderată (ReFG ≥ 30 și <50 ml/ minut/ 1,73m ²)	IR severă (ReFG <30 ml/ minut/ 1,73m ²)	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG <30 ml/ minut/ 1,73m ²)	IRST care necesită dializă
				Doza cu 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă		
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	↑de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,8 ori
GS-331007	↑de 1,6 ori	↑de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	↑de ≥ 10 ori	↑de ≥ 20 de ori	↑de ~7 ori	↑de 18 ori
Velpatasvir	-	-	↑de 1,5 ori	-	-	-	↑de 1,4 ori
Voxilaprevir	-	-	↑de 1,7 ori	-	-	-	-

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți neinfecțati cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară ($\text{ReFG} \geq 50$ și < 80 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$), insuficiență renală moderată ($\text{ReFG} \geq 30$ și < 50 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$) sau insuficiență renală severă ($\text{ReFG} < 30$ ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală ($\text{ReFG} > 80$ ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$). GS-331007 este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 53%. În urma administrării unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir, o ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza administrată.

La pacienții infectați cu VHC cu insuficiență renală severă, care au fost tratați cu sofosbuvir 200 mg și ribavirină (n=10) sau sofosbuvir 400 mg și ribavirină (n=10) timp de 24 de săptămâni, sau cu ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) timp de 12 săptămâni, profilul farmacocinetic al sofosbuvirului și GS-331007 a fost în concordanță cu cel observat în cazul pacienților cu insuficiență renală severă neinfecțati cu VHC.

Farmacocinetica velpatasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatasvir la pacienți neinfecțati cu VHC, cu insuficiență renală severă ($\text{ReFG} < 30$ ml/minut pe baza Cockcroft-Gault). Voxilaprevirul nu este eliminat pe cale renală.

Totodată, farmacocinetica voxilaprevirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de voxilaprevir la pacienți neinfecțati cu VHC, cu insuficiență renală severă ($\text{ReFG} < 30$ ml/minut pe baza Cockcroft-Gault). Farmacocinetica voxilaprevirului nu a fost studiată la subiecții cu IRST care necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica sofosbuvirului, GS-331007 și velpatasvirului a fost studiată la pacienți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu sofosbuvir/velpatsvir în doză de 400/100 mg o dată pe zi, timp de 12 săptămâni, comparativ cu pacienți neafecțati de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu sofosbuvir/velpatsvir.

Deși expunerea la tratamentul combinat în doză fixă cu sofosbuvir, GS-331007, velpatsvir și voxilaprevir nu a fost evaluată în mod direct la pacienții infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, după administrarea Vosevi, este de așteptat ca nivelurile expunerii la sofosbuvir, GS-331007 și velpatsvir să fie similare cu cele observate după administrarea tratamentului cu sofosbuvir/velpatsvir în doză de 400/100 mg la pacienții infectați cu VHC care prezintă IRST ce necesită dializă.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valorile ASC_{0-24} pentru sofosbuvir au fost cu 126% și 143% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, iar cele pentru GS-331007 au fost cu 18% și, respectiv, 9% mai mari. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei hepatice (CPT clasa A) nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007.

Farmacocinetica velpatsvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de velpatsvir la pacienți neinfecțati cu VHC, cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasa B și C conform clasificării CPT). Expunerea plasmatică la velpatsvir (ASC_{inf}) a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, insuficiență hepatică severă și subiecții de control cu funcție hepatică normală. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei hepatice (CPT clasa A) nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la velpatsvir.

Farmacocinetica voxilaprevirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 100 mg de voxilaprevir la pacienți neinfecțati cu VHC, cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasa B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, ASC_{inf} pentru

voxilaprevir a fost cu 299% și 500% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, respectiv severă. Frația voxilaprevirului nelegat a fost de aproximativ 2 ori mai mare în cazul insuficienței hepatice severe comparativ cu insuficiența hepatică moderată sau funcția hepatică normală. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei hepatice (CPT clasa A) a crescut cu 73% expunerea la voxilaprevir comparativ cu pacienții fără ciroză hepatică (vezi pct. 4.2).

Greutate corporală

Greutatea corporală nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir, velpatasvir sau voxilaprevir, conform unei analize farmacocinetice populaționale.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica Vosevi nu a fost stabilită la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Sofosbuvir

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate pe limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci. În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu sofosbuvir nu s-au observat efecte teratogene la șobolan și iepure. Sofosbuvirul nu a avut efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor în cadrul studiului privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan.

Sofosbuvirul nu a fost carcinogen în cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuate la șoarece și șobolan, la expuneri la GS-331007 de până la 17 ori și respectiv 10 ori mai mari decât expunerea la om.

Velpatasvir

Velpatasvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolani.

Velpatasvirul nu a fost carcinogen în cadrul studiului de transgenitate la șoarece cu durata de 26 săptămâni, și în cadrul studiului cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea, efectuat la șobolani, la expuneri de până la 67 ori mai mari și, respectiv, de 5 ori mai mari decât expunerea la om.

Velpatasvirul nu a avut niciun efect advers asupra împerecherii și fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu velpatasvir la șoarece și șobolan, la expuneri ASC de aproximativ 23 și respectiv 4 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată. Cu toate acestea, a fost indicat un posibil efect teratogen la iepure, la care s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor viscerale totale la animalele expuse, la expuneri ASC de până la 0,5 ori expunerea la om, la doza clinică recomandată. Nu se cunoaște relevanța la om a acestei constatări. Velpatasvirul nu a avut efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor în cadrul studiului privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, la expuneri determinate pe baza ASC de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

Voxilaprevir

Voxilaprevirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolani.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu voxilaprevir.

Voxilaprevirul nu a avut niciun efect advers asupra împerecherii și fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene în studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu voxilaprevir la șobolan și iepure, la expuneri ASC de aproximativ 141 și respectiv 4 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată. Voxilaprevirul nu a avut efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor în cadrul studiului privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, la expuneri determinate pe baza ASC de aproximativ 238 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Copovidonă
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină

Filmul

Oxid negru de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Macrogol
Alcool polivinilic
Talc
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzut cu un sistem de închidere securizat pentru copii, cu o spirală din poliester, conținând 28 comprimate filmate și un desicant de siliciu.

Mărimea ambalajului: cutie conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1223/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork
IRLANDA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<u>Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA):</u> Pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu Vosevi, DAPP va realiza și depune rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța utilizând date provenite de la un grup de pacienți bine stabilit, în baza unui protocol aprobat. Raportul final al studiului va fi depus până la data:	Q2 2023

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimate filmate
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg și voxilaprevir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1223/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vosevi [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimate filmate sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vosevi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vosevi
3. Cum să luați Vosevi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vosevi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vosevi și pentru ce se utilizează

Vosevi este un medicament care conține substanțele active sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir într-un singur comprimat. Acesta se administrează adulților cu vârsta de 18 ani și peste, pentru tratarea unei infecții virale cronice (de lungă durată) a ficatului, numită hepatită C.

Substanțele active din acest medicament acționează împreună prin blocarea a trei proteine diferite de care virusul hepatitic C are nevoie pentru a se dezvolta și a se reproduce, determinând ca infecția să fie eliminată din organism.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vosevi

Nu luați Vosevi

- **Dacă sunteți alergic** la sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 din acest prospect).

→ Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, **nu luați Vosevi și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

- **Dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
 - **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
 - **sunătoare** (un medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
 - **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
 - **rosuvastatină** (un medicament utilizat pentru tratarea valorilor mari ale colesterolului din sânge sau pentru scăderea riscului apariției anumitor evenimente cardiovasculare);
 - **dabigatran** (un medicament utilizat pentru prevenirea cheagurilor de sânge);
 - medicamente care conțin **etinilestradiol**, inclusiv multe contraceptive.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă:

- **aveți probleme ale ficatului**, altele decât hepatita C, de exemplu
 - **dacă aveți** o infecție în prezent sau ați avut o infecție în trecut cu virusul **hepatitei B**, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape;
 - **dacă vi s-a efectuat un transplant de ficat.**
- **luați tratament pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)**, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze mai îndeaproape.

Înainte de a lua Vosevi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o rărire a ritmului bătailor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente alternative, dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Vosevi este necesar, s-ar putea să aveți nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră.
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Vosevi. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Vosevi.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- pierderea parțială a cunoștinței sau leșin.

Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înaintea, în timpul și după tratamentul cu Vosevi. Acestea se efectuează pentru ca:

- Medicul dumneavoastră să poată decide dacă și cât timp trebuie să luați Vosevi;
- Medicul dumneavoastră să poată confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Utilizarea Vosevi la copii și adolescenți nu a fost încă studiată.

Vosevi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Unele medicamente nu trebuie luate împreună cu Vosevi. Administrarea de Vosevi împreună cu oricare dintre următoarele medicamente poate opri efectul preconizat al medicamentelor sau poate agrava orice reacții adverse

- **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
- **Sunătoare** (un medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
- **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
- **rosuvastatină** (un medicament utilizat pentru tratarea valorilor mari ale colesterolului din sânge sau pentru scăderea riscului apariției anumitor evenimente cardiovasculare);
- **dabigatran** (un medicament utilizat pentru prevenirea cheagurilor de sânge);
- medicamente care conțin **etinilestradiol**, inclusiv multe contraceptive.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos:

- **amiodaronă**, utilizată în tratamentul bătăilor neregulate ale inimii;
- **rifapentină** (un antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
- **oxcarbazepină** (medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor);
- **fumarat de tenofovir disoproxil** sau orice medicament care conține fumarat de tenofovir disoproxil, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV;
- **atazanavir, efavirenz sau lopinavir**, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV;
- **digoxină**, utilizată pentru tratarea afecțiunilor inimii;
- **modafinil**, utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn;
- **atorvastatină, pravastatină sau alte statine**, utilizate pentru tratarea valorilor mari ale colesterolului din sânge.
- **ciclosporină** utilizată pentru suprimarea sistemului imunitar.

Administrarea de Vosevi cu oricare dintre acestea poate împiedica medicamentele să funcționeze adecvat sau poate înrăutăți oricare dintre reacțiile adverse. Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

- **Cereți sfatul unui medic sau farmacist** dacă luați medicamente utilizate pentru tratarea **ulcerelor la nivelul stomacului, a arsurilor în capul pieptului sau a refluxului acid**, deoarece acestea pot determina scăderea cantității de velpatasvir din sânge. Aceste medicamente includ:
 - antiacide (cum sunt hidroxidul de aluminiu/magneziu sau carbonatul de calciu). Acestea trebuie luate cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea Vosevi;
 - inhibitori ai pompei de protoni (cum sunt omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol și esomeprazol). Dacă aveți nevoie de o doză mare din aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da un alt medicament în locul acestora sau vă poate ajusta doza din medicamentul pe care îl luați;
 - antagoniști ai receptorilor H₂ (cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina). Dacă aveți nevoie de doze mari din aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande în schimb un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

Aceste medicamente pot determina scăderea cantității de Vosevi din sânge. Dacă luați unul dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră fie vă va recomanda administrarea unui medicament diferit pentru ulcere la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau reflux acid, fie vă va recomanda cum și când să luați medicamentul respectiv.

- **Cereți sfatul unui medic sau farmacist** dacă luați **warfarină sau alte medicamente similare**, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.
- Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate duce la modificări ale funcției ficatului dumneavoastră, și astfel poate să influențeze și acțiunea altor medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru suprimarea sistemului dumneavoastră imunitar etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție tratamentul cu alte medicamente pe care îl urmați și să recomande ajustări ale dozelor acestor medicamente după ce începeți tratamentul cu Vosevi.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, vă alăptați copilul sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Vosevi nu este recomandat în timpul sarcinii. Nu se cunosc efectele Vosevi în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Vosevi. Unele din substanțele active din Vosevi pot trece în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vosevi nu ar trebui să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice instrumente sau utilaje.

Vosevi conține lactoză

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți intoleranță la lactoză sau intoleranță la alte glucide.** Vosevi conține lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Vosevi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza recomandată este de **un comprimat o dată pe zi, timp de 8 sau 12 săptămâni.**

Înghițiți comprimatul întreg, cu alimente. Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul, deoarece are un gust foarte amar.

Probleme ale rinichilor

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă **aveți probleme ale rinichilor** sau dacă faceți **dializă**, întrucât Vosevi nu a fost pe deplin testat la pacienții cu probleme grave ale rinichilor.

Probleme ale ficatului

Vosevi nu trebuie utilizat dacă aveți probleme moderate sau grave ale ficatului.

Dacă luați un antiacid, luați-l cu cel puțin 4 ore înainte de sau la 4 ore după administrarea Vosevi.

Dacă aveți stare de rău (vărsături) după ce luați Vosevi, acest lucru poate afecta cantitatea de Vosevi din sânge. Acest lucru poate diminua efectul Vosevi.

- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **în mai puțin de 4 ore** după ce ați luat Vosevi, luați alt comprimat.
- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **la mai mult de 4 ore după** administrarea Vosevi, nu este necesar să luați un alt comprimat până la momentul la care trebuie să luați următorul comprimat programat.

Dacă luați mai mult Vosevi decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată de Vosevi, vă puteți expune unui risc crescut de reacții adverse cu acest medicament (*vezi pct. 4 Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate secții de primiri urgențe pentru recomandări. Țineți flaconul cu comprimate la dumneavoastră ca să puteți să descrieți cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Vosevi

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză, calculați cât timp a trecut de când ați luat Vosevi ultima dată:

- **Dacă observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Vosevi în mod obișnuit, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.
- **Dacă au trecut 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Vosevi în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

Nu încetați să luați Vosevi

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentul să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- diaree
- senzație de rău (greață)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de stomac
- scădere a poftei de mâncare
- senzație de rău (vărsături)
- durere de mușchi (mialgie)
- valoare anormală a unei analize de laborator privind funcția hepatică (bilirubina totală)
- erupție trecătoare pe piele

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- spasme musculare
- inflamarea țesuturilor de la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem)

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:

Frecvența următoarelor reacții adverse nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vosevi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vosevi

- **Substanțele active sunt** sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir. Fiecare comprimat filmat conține sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg și voxilaprevir 100 mg.

- **Celelalte componente sunt**

Nucleul comprimatului:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru, copovidonă, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină

Filmul:

Oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), macrogol, alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171)

Cum arată Vosevi și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt în formă de capsulă, de culoare bej, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „3” pe cealaltă față. Comprimatul are o lungime de 20 mm și o lățime de 10 mm.

Comprimatele sunt ambalate în flacoane din plastic cu capace cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține un pliculeț/recipient cu gel desicant de siliciu (agent de uscare) care

trebuie păstrat în flacon, pentru a ajuta la protejarea comprimatelor. Gelul desicant de siliciu se află într-un pliculeț sau recipient și nu trebuie înghițit.

Este disponibilă următoarea mărime de ambalaj:

- cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.