ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse rivestite con film
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir, 100 mg di velpatasvir e 100 mg di voxilaprevir.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 111 mg di lattosio (come monoidrato).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sofosbuvir, 50 mg di velpatasvir e 50 mg di voxilaprevir.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 55 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film beige, a forma di capsula, di dimensioni 10 mm x 20 mm, con impressa la scritta "GSI" su un lato e "3" sull'altro lato.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film beige, di forma ovale, di dimensioni 8 mm x 15 mm, con impressa la scritta "GSI" su un lato e "SVV" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vosevi è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (*hepatitis C virus*, HCV) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e che pesano almeno 30 kg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vosevi deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione di pazienti con infezione da HCV.

Posologia

La dose raccomandata di Vosevi nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e che pesano almeno 30 kg è una compressa da 400 mg/100 mg/100 mg o due compresse da 200 mg/50 mg/50 mg per via orale una volta al giorno, da assumersi con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le durate raccomandate del trattamento applicabili a tutti i genotipi di HCV sono mostrate nella Tabella 1.

Tabella 1: Durate raccomandate del trattamento con Vosevi per tutti i genotipi di HCV in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e che pesano almeno 30 kg

Popolazione di pazienti	Durata del trattamento
Pazienti naïve ai DAA senza cirrosi	8 settimane
Pazienti naïve ai DAA con cirrosi compensata	12 settimane Può essere presa in considerazione una durata di 8 settimane nei pazienti con infezione da genotipo 3 (vedere paragrafo 5.1)
Pazienti precedentemente trattati con DAA* senza cirrosi o con cirrosi compensata	12 settimane

DAA: agente antivirale ad azione diretta

* Negli studi clinici i pazienti precedentemente trattati con DAA sono stati esposti a regimi combinati contenenti uno dei seguenti: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (somministrato con sofosbuvir e velpatasvir per meno di 12 settimane).

Dose dimenticata
Se viene dimenticata una dose di Vosevi e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la(e) compressa(e) appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale.
Se viene dimenticata una dose di Vosevi e ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva di Vosevi all'orario abituale. Ai pazienti deve essere raccomandato di non assumere una dose doppia di Vosevi.

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova dose di Vosevi. In caso di vomito dopo più di 4 ore dall'assunzione, non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva di Vosevi (vedere paragrafo 5.1).

Anziani
Un aggiustamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vosevi.

I dati sulla sicurezza nei pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m^2) e nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che richiede emodialisi, sono limitati. Vosevi non è stato studiato nei pazienti con ESRD che necessita di dialisi. Vosevi può essere usato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo Child-Pugh-Turcotte, [CPT]), non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vosevi. Vosevi non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (classe B o C secondo CPT) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Vosevi nei bambini di età inferiore a 12 anni e che pesano meno di 30 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a deglutire la(e) compressa(e) intera(e), con del cibo (vedere paragrafo 5.2). A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare la compressa rivestita con film.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La co-somministrazione con medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) e/o potenti induttori del citocromo P450 (CYP) (ad es., carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico) (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione con rosuvastatina o dabigatran etexilato (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione con medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi orali combinati o gli anelli vaginali o i cerotti transdermici contraccettivi (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradicardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco con esito potenzialmente fatale sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

Nei pazienti trattati con Vosevi, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessaria la co-somministrazione di amiodarone, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Vosevi.

Tutti i pazienti trattati in concomitanza o di recente con amiodarone devono essere avvertiti dei potenziali sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Co-infezione da HCV/HBV

Non vi sono dati sull'uso di Vosevi in pazienti con co-infezione da HCV o virus dell'epatite B (HBV). Casi di riattivazione dell'HBV, alcuni dei quali fatali, sono stati riportati durante o dopo il trattamento con i DAA. Prima dell'inizio del trattamento, tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'HBV. I pazienti con co-infezione da HCV/HBV sono a rischio di riattivazione dell'HBV, e devono quindi essere monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Compromissione renale

I dati sulla sicurezza nei pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 mL/min/1,73 m^2) e ESRD che richiedeva emodialisi, sono limitati. Vosevi può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragarfi 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo CPT) non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vosevi. Vosevi non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (classe B o C secondo CPT) (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

La sicurezza e l'efficacia di Vosevi nel trattamento di infezioni da HCV in pazienti in post-trapianto di fegato non sono state valutate. Il trattamento con Vosevi, in accordo con la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2), deve essere basato su una valutazione dei benefici e dei rischi potenziali per il singolo paziente.

Uso con induttori moderati della P-gp e induttori moderati di CYP

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp e/o induttori moderati di CYP (ad es. efavirenz, modafinil, oxcarbazepina o rifapentina) possono ridurre la concentrazione plasmatica di sofosbuvir, velpatasvir e/o voxilaprevir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Vosevi. La co-somministrazione di questi medicinali con Vosevi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso con inibitori potenti di OATP1B

I medicinali che sono inibitori potenti di OATP1B (ad es. ciclosporina) possono aumentare in misura significativa la concentrazione plasmatica di voxilaprevir, la cui sicurezza non è stata stabilita. La co-somministrazione di potenti inibitori di OATP1B con Vosevi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso con determinati regimi antiretrovirali per HIV

Vosevi ha dimostrato di aumentare l'esposizione di tenofovir se utilizzato in associazione ad un regime anti-HIV contenente tenofovir disoproxil fumarato e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Vosevi e un potenziatore farmacocinetico. I potenziali rischi e benefici associati alla co-somministrazione di Vosevi con la compressa ad associazione fissa contenente elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato in associazione ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es. darunavir) devono essere considerati, in particolare nei pazienti a maggior rischio di disfunzione renale.I pazienti che assumono Vosevi in associazione a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato e un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per reazioni avverse associate a tenofovir. Per le raccomandazioni sul monitoraggio renale, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di tenofovir disoproxil fumarato,

emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta per il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Vosevi contiene sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir, qualsiasi interazione identificata con questi singoli principi attivi può verificarsi con Vosevi.

Interazioni farmacocinetiche

Potenziale effetto di Vosevi su altri medicinali

Velpatasvir e voxilaprevir sono inibitori dei trasportatori di farmaci P-gp, della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP), polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di Vosevi con medicinali che sono substrati di tali trasportatori può aumentare l'esposizione a tali medicinali. L'utilizzo di medicinali che sono substrati sensibili di tali trasportatori e per i quali elevati livelli plasmatici sono associati ad eventi severi è controindicato (vedere Tabella 2). L'utilizzo di dabigatran etexilato (substrato di P-gp) e rosuvastatina (substrato di OATP1B e BCRP) è controindicato (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2).

Potenziale effetto di altri medicinali su Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir sono substrati dei trasportatori di farmaci P-gp e BCRP. Velpatasvir e voxilaprevir sono inoltre substrati dei trasportatori di farmaci OATP1B1 e OATP1B3. *In vitro,* è stato osservato un lento turnover metabolico di velpatasvir principalmente tramite CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 e di voxilaprevir principalmente tramite CYP3A4.

Medicinali che possono ridurre l'esposizione plasmatica di Vosevi
I medicinali che sono induttori potenti della P-gp e/o induttori potenti di CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 (ad es., carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico) possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir e/o voxilaprevir causando una riduzione dell'effetto terapeutico di Vosevi. L'uso di questi medicinali con Vosevi è controindicato (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2).

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp e/o induttori moderati del CYP (ad es., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina o rifapentina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir e/o voxilaprevir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Vosevi. La co-somministrazione di questi medicinali con Vosevi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 2).

Medicinali che possono aumentare l'esposizione plasmatica di Vosevi
La co-somministrazione con medicinali che inibiscono P-gp o BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. I medicinali che inibiscono OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e voxilaprevir. L'uso di inibitori potenti di OATP1B (ad es. ciclosporina) con Vosevi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 2). Non sono attese interazioni con Vosevi clinicamente rilevanti mediate da medicinali inibitori di P-gp, BCRP e CYP. Vosevi può essere co-somministrato con inibitori di P-gp, BCRP e CYP.

Interazioni farmacodinamiche

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Vosevi.

Impatto della terapia con antivirali ad azione diretta (DAA) sui medicinali metabolizzati nel fegato

Le alterazioni della funzione epatica durante la terapia con DAA, correlate all'eliminazione del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es. agenti immunosoppressori come gli inibitori della calcineurina).

Pazienti trattati con medicinali contenenti etinilestradiolo

La co-somministrazione con medicinali contenenti etinilestradiolo può aumentare il rischio di innalzamento dell'alanina aminotransferasi (ALT) ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2).

Interazioni tra Vosevi e altri medicinali

La Tabella 2 riporta un elenco delle interazioni farmacologiche note o potenzialmente clinicamente significative (dove l'intervallo di confidenza [confidence interval, CI] al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati [geometric least-squares mean, GLSM] è rimasto entro "↔" o è stato superiore "↑" o inferiore "↓" ai limiti di interazione prestabiliti). Le interazioni farmacologiche descritte si basano sugli studi condotti con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, i relativi componenti (sofosbuvir, velpatasvir e/o voxilaprevir), oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con Vosevi. La tabella non è esaustiva.

Tabella 2: Interazioni tra Vosevi e altri medicinali

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ					
Antiacidi					
Ad es. idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Si raccomanda di lasciar trascorrere 4 ore tra la somministrazione dell'antiacido e la somministrazione di Vosevi.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Antagonisti del recettore H_2					
Famotidina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg)[c] Famotidina somministrata contemporaneamente a Vosevi Cimetidina[d] Nizatidina[d] Ranitidina[d] (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH)	*Effetto osservato:* Sofosbuvir	↔	↔		Gli antagonisti dei recettori H_2 possono essere somministrati contemporaneamente o a distanza da Vosevi ad una dose non superiore a quella paragonabile a 40 mg di famotidina due volte al giorno.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg)[c] Famotidina somministrata 12 ore prima di Vosevi (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH)	*Effetto osservato:* Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Inibitori della pompa protonica					
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg)[c] Omeprazolo somministrato 2 ore prima di Vosevi Lansoprazolo[d] Rabeprazolo[d] Pantoprazolo[d] Esomeprazolo[d] (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH)	*Effetto osservato:* Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Gli inibitori della pompa protonica possono essere somministrati con Vosevi ad una dose non superiore a quella paragonabile a 20 mg di omeprazolo.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg)[c]	*Effetto osservato:* Sofosbuvir	↔	↔		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Omeprazolo somministrato 4 ore dopo Vosevi (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH)	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARITMICI					
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, voxilaprevir, velpatasvir e sofosbuvir non noto.				La co-somministrazione di amiodarone con un regime contenente sofosbuvir può causare bradicardia severa sintomatica. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di co-somministrazione di questo medicinale con Vosevi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione studiata solo con velpatasvir. *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				La co-somministrazione di Vosevi con digossina può aumentare la concentrazione di digossina. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina.
Digossina (dose singola da 0,25 mg)[e] + velpatasvir (dose singola da 100 mg) (Inibizione della P-gp)	Effetto sull'esposizione a velpatasvir non studiato *Effetto atteso:* ↔ Velpatasvir				
	Effetto osservato: Digossina	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTICOAGULANTI					
Dabigatran etexilato (dose singola da 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg)[f] (Inibizione della P-gp)	Effetto sulle concentrazioni di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir non studiato *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi è controindicato con dabigatran etexilato (vedere paragrafo 4.3).
	Effetto osservato: Dabigatran	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxaban (Inibizione di OATP1B1)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↑ Edoxaban (metabolita attivo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				La co-somministrazione di Vosevi con edoxaban non è raccomandata. Nel caso in cui l'uso di un inibitore diretto del fattore Xa fosse considerato necessario, è possibile prendere in considerazione apixaban o rivaroxaban.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
Antagonisti della vitamina K (Alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Vosevi).	Interazione non studiata.				Si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR in caso di co-somministrazione di Vosevi sia co-somministrato durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K.
ANTICONVULSIVANTI					
Fenitoina Fenobarbital (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi è controindicato con fenobarbital e fenitoina (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).
	Effetto osservato: Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
ANTIFUNGINI					
Ketoconazolo (Inibizione di P-gp e CYP3A)	Interazione studiata solo con velpatasvir *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o ketoconazolo.
Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) + velpatasvir (dose singola da 100 mg)[f] Itraconazolo[d] Posaconazolo[d] Isavuconazolo[d] (Inibizione di P-gp e CYP3A)	Effetto sull'esposizione a ketoconazolo non studiato. *Effetto atteso:* ↔ Ketoconazolo				
	Effetto osservato: Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazolo (Inibizione del CYP3A)	Interazione studiata solo con voxilaprevir. *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o voriconazolo.
Voriconazolo (200 mg due volte al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg)[f]	*Effetto osservato:* Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ANTIMICOBATTERICI					
Rifampicina (dose singola) (Inibizione di OATP1B)	Interazione studiata solo con velpatasvir e voxilaprevir. *Effetto atteso:* ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi è controindicato con rifampicina (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina (dose singola da 600 mg) + velpatasvir (dose singola da 100 mg)[f]	*Effetto osservato:* Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicina (dose singola da 600 mg) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg)[f]	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicina (dose multipla) (Induzione di P-gp e CYP)	Effetto sull'esposizione a rifampicina non studiato. *Effetto atteso:* ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg una volta al giorno) + sofosbuvir (dose singola da 400 mg)[f]	*Effetto osservato:* Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno) + velpatasvir (dose singola da 100 mg)[f]	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg)[f]	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutina (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi è controindicato con rifabutina (vedere paragrafo 4.3).
	Effetto osservato: Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				La co-somministrazione di Vosevi con rifapentina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA TRANSCRITTASI INVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato (Inibizione di P-gp)	Vosevi ha mostrato di aumentare l'esposizione di tenofovir (inibizione di P-gp). L'aumento dell'esposizione di tenofovir (AUC e C_{max}) è stata di circa il 40% durante il trattamento concomitante con Vosevi e darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina. I pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato in associazione a Vosevi devono essere monitorati per reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil fumarato. Per le raccomandazioni sul monitoraggio renale, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato (vedere paragrafo 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/una volta al giorno)[g] + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno)[f, h] (Induzione dei CYP)	Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir *Effetto atteso:* ↓ Voxilaprevir				La co-somministrazione di Vosevi ed efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
	Effetto osservato: 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)	
Emtricitabina/**rilpivirina**/ tenofovir alafenamide (200/25/25 mg/una volta al giorno)[i] + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno)[f]	*Effetto osservato:* Rilpivirina	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	**Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]**				**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi**
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI DELL'HIV					
Atazanavir potenziato con ritonavir (dose singola da 300 + 100 mg) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg)[f] (Inibizione di OATP1B, P-gp e CYP3A)	Effetto sull'esposizione ad atazanavir e ritonavir non studiato. *Effetto atteso:* ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Si prevede che la co-somministrazione di Vosevi con atazanavir determini un aumento della concentrazione di voxilaprevir. La co-somministrazione di Vosevi con regimi contenenti atazanavir non è raccomandata.
	Effetto osservato: Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		
Darunavir potenziato con ritonavir (800 + 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)[j] + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno)[f] (Inibizione di OATP1B, P-gp e CYP3A)	*Effetto osservato:* Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi, darunavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	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 (Inibizione di OATP1B)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				La co-somministrazione di Vosevi con regimi contenenti lopinavir non è raccomandata.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi
	Attivo	C_{max}	AUC	C_{min}	
AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI					
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)[k] + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno)[j] + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno)[f, h]	Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir *Effetto atteso:* ↔ Voxilaprevir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	Effetto osservato: Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (150/150/200 /10 mg una volta al giorno)[l] + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno)[f] (Inibizione di OATP1B, P-gp/BCRP e CYP3A)	*Effetto osservato:* Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato.
	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 una volta al giorno) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno)[h]	Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir *Effetto atteso:* ↔ Voxilaprevir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o dolutegravir.
	Effetto osservato: Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
INTEGRATORI A BASE DI ERBE					
Iperico (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi è controindicato con iperico (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI					
Atorvastatina	Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir. *Effetto atteso:* ↔ Voxilaprevir				Atorvastatina ad una dose non superiore a 20 mg può essere somministrata con Vosevi.
Atorvastatina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno)[f]	*Effetto osservato:* Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		
Rosuvastatina	Effetto su sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir non studiato. *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi è controindicato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Rosuvastatina (dose singola da 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg una volta al giorno)[f] (Inibizione di OATP1B e BCRP)	*Effetto osservato:* Rosuvastatina	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatina	Effetto su sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir non studiato. *Effetto atteso:* ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatina ad una dose non superiore a 40 mg può essere somministrata con Vosevi.
Pravastatina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg una volta al giorno)[f] (Inibizione di OATP1B)	*Effetto osservato:* Pravastatina	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Altre statine (Inibizione di OATP1B)	Effetto su fluvastatina, lovastatina, pitavastatina e simvastatina non studiato.				Non possono essere escluse interazioni con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La co-somministrazione con Vosevi non è raccomandata.

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi
	Attivo	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	
ANALGESICI NARCOTICI					
Metadone	Interazione studiata solo con sofosbuvir *Effetto atteso:* ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o metadone.
Metadone (Terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die]) + sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)[f]	*Effetto osservato:* R-metadone	↔	↔	↔	
	S-metadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		
IMMUNOSOPPRESSORI					
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)[f] + sofosbuvir (dose singola da 400 mg)[e] (Inibizione di OATP1B o P-gp o BCRP)	*Effetto osservato:* Ciclosporina	↔	↔		La co-somministrazione di Vosevi con ciclosporina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)[e] + velpatasvir (dose singola da 100 mg)[f]	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)[e] + voxilaprevir (dose singola da 100 mg)[f]	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	Effetto sull'esposizione a velpatasvir o voxilaprevir non studiato. *Effetto atteso:* ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o tacrolimus all'inizio della co-somministrazione. In seguito possono essere necessari un attento monitoraggio e un potenziale aggiustamento della dose di tacrolimus.
Tacrolimus (dose singola da 5 mg)[e] + sofosbuvir (dose singola da 400 mg)[f]	*Effetto osservato:* 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)		

Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%)[a,b]				Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi
	Attivo	C_{max}	AUC	C_{min}	
CONTRACCETTIVI ORMONALI					
Norgestimato/etinil estradiolo orale (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/etinil estradiolo 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno)[f]	*Effetto osservato:* Norelgestromina	↔	↔	↔	La somministrazione di Vosevi con medicinali contenenti etinilestradiolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3). È necessario prendere in considerazione l'utilizzo di metodi contraccettivi alternativi (ad es., contraccezione con solo progestinico o metodi non ormonali).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiolo	↔	↔	↔	
STIMOLANTI					
Modafinil (Induzione di P-gp e CYP)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				La co-somministrazione di Vosevi con modafinil non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

a. Rapporto medio (IC 90%) della farmacocinetica dei medicinali co-somministrati con uno o entrambi i medicinali sperimentali. Nessun effetto = 1,00.
b. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti su volontari sani.
c. Assenza di interazione farmacocinetica inferiore al 70%.
d. Si tratta di medicinali compresi in una classe in cui si possono prevedere interazioni simili.
e. Limite di bioequivalenza/equivalenza all'80-125%.
f. Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 70-143%.
g. Somministrato come associazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.
h. Somministrato come associazione a dose fissa di sofosbuvir e velpatasvir.
i. Somministrato come associazione a dose fissa di emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamide.
j. Somministrato come associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.
k. Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 50-200%.
l. Somministrato come associazione a dose fissa di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir o Vosevi in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Sofosbuvir
Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non è stato possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

Velpatasvir
Gli studi sugli animali hanno mostrato un possibile legame con la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Voxilaprevir
Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, l'uso di Vosevi non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se sofosbuvir, i metaboliti di sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir siano escreti nel latte materno.

I dati farmacocinetici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di velpatasvir e dei metaboliti di sofosbuvir nel latte. Voxilaprevir è stato rilevato nel plasma dei cuccioli di ratto allattati da madri alle quali era stato somministrato.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Vosevi non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Vosevi sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vosevi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici di fase 2 e 3, la percentuale di pazienti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata pari a 0,1% per i pazienti che ricevevano sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane. Nessuno dei pazienti che riceveva sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 12 settimane ha interrotto definitivamente il trattamento a causa delle reazioni avverse negli studi clinici pivotali di fase 2 e 3.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse di Vosevi si basa sui dati di sicurezza derivanti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Tutte le reazioni avverse sono presentate nella Tabella 3. Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000) o molto rara (<1/10.000).

Tabella 3: Reazioni avverse rilevate con Vosevi

Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso:	
Molto comune	cefalea
Patologie gastrointestinali:	
Molto comune	diarrea, nausea
Comune	dolore addominale, appetito ridotto, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Comune	eruzione cutanea
Non comune	angioedema[a]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	
Comune	mialgia
Non comune	spasmo muscolare
Esami diagnostici di laboratorio:	
Comune	aumento della bilirubina totale

a. Reazione avversa identificata nella vigilanza post-marketing dei medicinali contenenti sofosbuvir/velpatasvir

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache
Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Patologie della cute
Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

Anomalie delle analisi di laboratorio

Bilirubina totale
Negli studi di fase 3, sono stati osservati aumenti della bilirubina totale pari o inferiori a 1,5 volte ULN nel 4% dei pazienti senza cirrosi e nel 10% dei pazienti con cirrosi compensata, dovuti all'inibizione di OATP1B1 e OATP1B3 indotta da voxilaprevir. I livelli di bilirubina totale sono diminuiti una volta terminato il trattamento con Vosevi.

Pazienti con compromissione renale

La sicurezza di sofosbuvir come associazione a dose fissa con ledipasvir o velpatasvir è stata studiata in 154 pazienti con ESRD che richiedeva dialisi (studio 4062 e studio 4063). In tale contesto, l'esposizione al metabolita di sofosbuvir GS-331007 era aumentata di 20 volte, superando i livelli ai quali erano state osservate reazioni avverse negli studi preclinici. In questa limitata serie di dati sulla sicurezza clinica, il tasso di eventi avversi e di decessi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con ESRD.

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza di Vosevi nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni è basata sui dati di 21 pazienti naïve ai DAA con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3 o 4 (senza cirrosi) che erano stati trattati con Vosevi per 8 settimane in uno studio clinico di fase 2 in aperto (studio 1175). Le reazioni avverse osservate erano in linea con quelle osservate negli studi clinici su Vosevi negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Le più alte dosi documentate di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir sono state, rispettivamente, dosi singole di 1.200 mg, 500 mg e 900 mg. Negli studi condotti su volontari adulti sani con sofosbuvir e velpatasvir, non sono state osservate reazioni avverse a tali livelli di dose e gli eventi avversi sono stati simili per frequenza e severità a quelli riportati nei gruppi trattati con placebo. Le reazioni avverse più comuni nei pazienti che ricevevano 900 mg di voxilaprevir sono state diarrea (34%), nausea (17%) e cefalea (9%).

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Vosevi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per rilevare evidenze di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Vosevi consiste in misure di supporto generali, inclusi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo il principale metabolita circolante di sofosbuvir, GS-331007, con una percentuale di estrazione del 53%. È

improbabile che l'emodialisi abbia come effetto una rimozione significativa di velpatasvir o voxilaprevir, poiché velpatasvir e voxilaprevir sono altamente legati alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, Antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AP56

Meccanismo d'azione

Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203) farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'RNA dell'HCV dalla polimerasi NS5B e agisce da terminatore di catena. In un test biochimico, GS-461203 ha inibito l'attività polimerasica dell'NS5B ricombinante dei genotipi 1b, 2a, 3a e 4a dell'HCV. GS-461203 non è né un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

Velpatasvir è un inibitore pan-genotipico dell'HCV diretto contro la proteina NS5A dell'HCV, che è necessaria per la replicazione virale.

Voxilaprevir è un inibitore pan-genotipico delle proteasi NS3/4A dell'HCV. Voxilaprevir agisce come inibitore reversibile non covalente delle proteasi NS3/4A.

Attività antivirale

I valori della concentrazione efficace 50% (EC_{50}) di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5B, NS5A e NS3 di ceppi di laboratorio sono riportati nella Tabella 4. I valori di EC_{50} di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir nei confronti di isolati clinici sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 4: Attività di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir nei confronti di repliconi interi o chimerici in laboratorio

Genotipo del replicone	Sofosbuvir EC_{50}, nM[a]	Velpatasvir EC_{50}, nM[a]	Voxilaprevir EC_{50}, nM[a]
1a	40	0,014	3,9[e]
1b	110	0,016	3,3[e]
2a	50	0,005-0,016[c]	3,7-4,5[e]
2b	15[b]	0,002-0,006[c]	1,8-6,6[f]
3a	50	0,004	6,1[f]
4a	40	0,009	2,9[e]
4d	33	0,004	3,2[e]
5a	15[b]	0,021-0,054[d]	1,9[f]
6a	14-25[b]	0,006-0,009	3,0-4,0[e]
6e	ND	0,130[d]	0,33[f]
6n	ND	ND	2,9[f]

ND: Non disponibile.

a. Valore medio da esperimenti multipli sullo stesso replicone di laboratorio.
b. Sono stati usati per il test repliconi chimerici stabili 1b portatori di geni NS5B dai genotipi 2b, 5a o 6a.
c. Dati da vari ceppi di repliconi interi NS5A o repliconi chimerici NS5A portatori di geni NS5A interi che contengono i polimorfismi L31 o M31.
d. Dati da un replicone chimerico NS5A portatore di amminoacidi 9-184 di NS5A.
e. Linee cellulari stabili che esprimono repliconi che codificano per la luciferasi Renilla.
f. Dati ottenuti da repliconi con trasfezione transiente.

Tabella 5: Attività di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir nei confronti di repliconi transienti contenenti le proteasi NS5A, NS5B o NS3 da isolati clinici

Genotipo del replicone	Repliconi contenenti NS5B da isolati clinici		Repliconi contenenti NS5A da isolati clinici		Repliconi contenenti proteasi NS3 da isolati clinici	
	Numero di isolati clinici	EC_{50} mediana di sofosbuvir, nM (range)	Numero di isolati clinici	EC_{50} mediana di velpatasvir, nM (range)	Numero di isolati clinici	EC_{50} mediana di voxilaprevir, nM (range)
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	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 ND
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

ND: Non disponibile.

La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir, ma ha ridotto rispettivamente di 13 volte e 6,8 volte l'attività anti-HCV di velpatasvir e voxilaprevir nei confronti di repliconi HCV di genotipo 1a.

Resistenza

In colture cellulari
Per sofosbuvir, la sostituzione S282T dell'NS5B è stata selezionata nei repliconi di genotipo 1-6 ed ha conferito una suscettibilità ridotta a sofosbuvir compresa tra 2 e 18 volte.

Per velpatasvir, nei repliconi di genotipo 1-6 le sostituzioni associate alla resistenza selezionate in 2 o più genotipi erano L31I/V e Y93H. La mutagenesi sito-specifica di varianti associate a resistenza (RAV) dell'NS5A ha mostrato che le sostituzioni che conferiscono una riduzione > 100 volte della suscettibilità a velpatasvir sono M28G, A92K e Y93H/N/R/W nel genotipo 1a, A92K nel genotipo 1b, C92T e Y93H/N nel genotipo 2b, Y93H nel genotipo 3, L31V e P32A/L/Q/R nel genotipo 6. Nessuna RAV singola testata nei genotipi 2a, 4a o 5a ha conferito una riduzione > 100 volte della suscettibilità a velpatasvir.

Per voxilaprevir, nei repliconi di genotipo 1-6, le sostituzioni associate alla resistenza selezionate in 2 o più genotipi erano Q41H, A156V/T/L e D168E/H/Y. La mutagenesi sito-specifica di RAV dell'NS3 note ha mostrato che le sostituzioni che conferiscono una riduzione > 100 volte della suscettibilità a voxilaprevir sono A156V, A156T o A156L nei genotipi 1a, 1b, 2a, 3a e 4. Nessuna RAV singola testata nei genotipi 2b, 5a o 6a ha conferito una riduzione > 100 volte della suscettibilità a voxilaprevir.

La combinazione di queste varianti ha mostrato spesso riduzioni maggiori della suscettibilità a velpatasvir e voxilaprevir rispetto alle singole RAV.

Resistenza crociata in colture cellulari
Voxilaprevir è attivo *in vitro* contro la maggior parte delle RAV dell'NS3 che conferiscono resistenza agli inibitori delle proteasi NS3/4A di prima generazione. Inoltre, velpatasvir è attivo *in vitro* contro la maggior parte delle RAV dell'NS5A che conferiscono resistenza a ledipasvir e daclatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir sono stati pienamente attivi nei confronti di sostituzioni associate a resistenza ad altre classi di DAA con diversi meccanismi d'azione; ad es., voxilaprevir è stato pienamente attivo contro le RAV dell'NI dell'NS5A e dell'NS5B.

In studi clinici
Studi in pazienti adulti precedentemente trattati con DAA
Dei 263 pazienti precedentemente trattati con inibitori dell'NS5A che hanno ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 12 settimane nello studio POLARIS-1 (vedere Tabella 10), 7 pazienti su 263 (3%, di cui 2 con genotipo 1, 4 con genotipo 3 e 1 con genotipo 4) non hanno raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR12) e sono stati selezionati per l'analisi della resistenza, 6 hanno sviluppato una recidiva e 1 ha riportato un breakthrough virologico con dati farmacocinetici compatibili con la non aderenza del paziente. Il paziente con genotipo 1a e il breakthrough virologico ha sviluppato le RAV dell'NS5A L31M e Y93H. Un paziente con genotipo 4d che ha sviluppato una recidiva ha mostrato la RAV dell'NS5A Y93H. Nessuna RAV dell'inibitore nucleosidico (NI) NS3, NS5A o NS5B è stata osservata negli altri 5 pazienti che hanno sviluppato una recidiva.

Dei 182 pazienti precedentemente trattati con DAA che hanno ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 12 settimane nello studio POLARIS-4 (vedere Tabella 11), 1 su 182 (1%) ha sviluppato una recidiva ed è stato selezionato per l'analisi della resistenza. Nessuna RAV dell'NI NS3, NS5A o NS5B è emersa in questo paziente con infezione da HCV di genotipo 1a.

Studi in pazienti adulti naïve ai DAA
Nel gruppo di trattamento che ha ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane nello studio POLARIS-2 (vedere Tabella 12), un totale di 21 pazienti su 501 (4%, di cui 16 con genotipo 1, 2 con genotipo 2, 2 con genotipo 4 e 1 con genotipo 5) è stato selezionato per l'analisi della resistenza a causa di una recidiva. Di questi 21 pazienti, 1 aveva un virus con RAV dell'NS5A Q30R e L31M emergenti al momento del fallimento virologico. In questi 21 pazienti non è emersa alcuna RAV dell'NI NS3 e NS5B 1 al momento del fallimento virologico. Nel gruppo di trattamento che ha ricevuto sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane, 3 dei 440 (1%) pazienti (due con genotipo 1, uno con genotipo 4) sono stati selezionati per l'analisi della resistenza a causa di una recidiva. Di questi tre pazienti, 1 paziente (33%) aveva un virus con RAV dell'NS5A Y93N emergente al momento del fallimento virologico. Nessuna RAV dell'NI NS5B ed NS3 è emersa in questi 3 pazienti.

Nel gruppo di trattamento che ha ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane nello studio POLARIS-3 (vedere Tabella 14), 2 pazienti su 110 (2%, genotipo 3) sono stati selezionati per l'analisi della resistenza a causa di una recidiva. Nessuna RAV dell'NI NS3, NS5A o NS5B è emersa in questi pazienti. Nel gruppo di trattamento che ha ricevuto sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane, 2 dei 109 (2%) pazienti sono stati selezionati per l'analisi della resistenza a causa di un fallimento virologico. Entrambi i pazienti avevano un virus con RAV dell'NS5A Y93H emergente al momento del fallimento virologico. Nessuna RAV dell'NI NS3 o NS5B è emersa in questi pazienti.

Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento

Studi in pazienti adulti precedentemente trattati con DAA
Sono state condotte analisi per esplorare l'associazione tra RAV dell'NS3 e dell'NS5A pre-esistenti al basale ed esiti del trattamento per pazienti trattati in precedenza con regimi a base di DAA che hanno ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 12 settimane negli studi POLARIS-1 e POLARIS-4. Questi dati sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6: SVR12 in pazienti precedentemente trattati con DAA con o senza RAV dell'NS3 o dell'NS5A al basale per studio

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 12 settimane	
	POLARIS-1 (n = 260)	**POLARIS-4 (n = 179)**
Nessuna RAV dell'NS3 o dell'NS5A	98% (42/43)	99% (85/86)
Qualsiasi RAV dell'NS3 o dell'NS5A	97% (199/205)	100% (83/83)
Solo NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Solo NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 e NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
RAV non determinate né per NS3 né per NS5A[a]	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Pazienti con fallimento della sequenziazione genica di NS3 e/o NS5A.

La SVR12 è stata raggiunta in 18 pazienti su 19 (95%) con RAV dell'NI NS5B al basale nello studio POLARIS-1, 2 dei quali avevano un virus con la RAV dell'NI NS5B S282T oltre a RAV dell'NS5A al basale. Nello studio POLARIS-4, un totale di 14 pazienti aveva un virus con RAV dell'NI NS5B al basale, e tutti questi pazienti hanno raggiunto la SVR12.

Studi in pazienti adulti naïve ai DAA
Sono state condotte analisi per esplorare l'associazione tra RAV dell'NS3 e dell'NS5A pre-esistenti al basale ed esiti del trattamento per pazienti che non erano stati trattati in precedenza con regimi a base di DAA e hanno ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane negli studi POLARIS-2 e POLARIS-3. I risultati sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: SVR12 in pazienti naïve ai DAA con o senza RAV dell'NS3 e dell'NS5A al basale per studio

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane	
	POLARIS-2 (n = 498)	**POLARIS-3 (n = 108)**
Nessuna RAV dell'NS3 o dell'NS5A	98% (224/229)	98% (80/82)
Qualsiasi RAV dell'NS3 o dell'NS5A	94% (234/250)	100% (23/23)
Solo NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Solo NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 e NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
RAV non determinate né per NS3 né per NS5A[a]	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Pazienti con fallimento della sequenziazione genica di NS3 e/o NS5A.

La SVR12 è stata raggiunta in tutti i 39 pazienti che avevano RAV NI NS5B nello studio POLARIS-2 e in 2 pazienti su 3 (67%) nello studio POLARIS-3. La RAV dell'NI NS5B S282T non è stata rilevata in alcun paziente negli studi POLARIS-2 e POLARIS-3. Tra i pazienti di genotipo 1a dello studio POLARIS-2, la SVR12 è stata dell'87% (53/61) per quelli con RAV Q80K/L/R e del 94% per quelli senza RAV Q80K/L/R.

Studi in pazienti pediatrici
In uno studio di fase 2 sono state ottenute le sequenze NS3, NS5A e NS5B al basale di 21 pazienti pediatrici con un'età compresa tra 12 anni e meno di 18 anni che non erano stati precedentemente trattati con DAA. Dei 21 pazienti, le RAV dell'NI NS3, NS5A e/o NS5B al basale sono state individuate rispettivamente in 1, 10 e 3 pazienti. Dopo il trattamento con Vosevi per 8 settimane, la SVR12 è stata raggiunta in tutti i 21 pazienti, inclusi tutti i pazienti con RAV dell'NI NS3, NS5A e/o NS5B al basale.

Efficacia clinica

L'efficacia di Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) è stata valutata in quattro studi di fase 3, due studi condotti su pazienti adulti precedentemente trattati con DAA e due studi su pazienti naïve ai DAA, con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 senza cirrosi o con cirrosi

compensata, come riassunto nella Tabella 8. I dati demografici e le caratteristiche al basale relativi a tutti gli studi sono riportati nel dettaglio nella Tabella 9.

Tabella 8: Studi condotti con Vosevi

Studio	Popolazione	Bracci e durata dello studio (Numero di pazienti trattati)	Ulteriori dettagli sullo studio
POLARIS-1 (randomizzato in doppio cieco)	Pazienti precedentemente trattati con inibitori dell'NS5A, GT1-6, con o senza cirrosi	• SOF/VEL/VOX per 12 settimane (N=263) • Placebo per 12 settimane (N=152)	Studio controllato con placebo nel quale i pazienti con infezione di GT1 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX o un placebo per 12 settimane. I pazienti con infezione di GT2-6 sono stati arruolati solo nel gruppo che avrebbe ricevuto SOF/VEL/VOX per 12 settimane.
POLARIS-4 (in aperto)	Pazienti precedentemente trattati con DAA (che non avevano ricevuto un inibitore dell'NS5A), GT1-6, con o senza cirrosi	• SOF/VEL/VOX per 12 settimane (N=182) • SOF/VEL per 12 settimane (N=151)	I pazienti con infezione di GT1-3 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX o SOF/VEL per 12 settimane. I pazienti con infezione di GT4-6 sono stati arruolati solo nel gruppo che avrebbe ricevuto SOF/VEL/VOX per 12 settimane.
POLARIS-2 (in aperto)	Pazienti naïve ai DAA, GT 1, 2, 4, 5 o 6, con o senza cirrosi GT 3 senza cirrosi	• SOF/VEL/VOX per 8 settimane (N=501) • SOF/VEL per 12 settimane N=440)	I pazienti con GT1-4 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX per 8 settimane o SOF/VEL per 12 settimane. I pazienti con infezione di GT5-6 sono stati arruolati solo nel gruppo che avrebbe ricevuto SOF/VEL/VOX per 8 settimane.
POLARIS-3 (in aperto)	Pazienti naïve ai DAA con GT 3 e cirrosi	• SOF/VEL/VOX per 8 settimane (N=110) • SOF/VEL per 12 settimane (N=109)	I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX per 8 settimane o SOF/VEL per 12 settimane.

DAA: antivirale ad azione diretta; GT: genotipo; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabella 9: Dati demografici e caratteristiche al basale dei pazienti arruolati negli studi POLARIS-1, 2, 3 e 4.

	Studi con pazienti precedentemente trattati con DAA		**Studi con pazienti naïve ai DAA**	
Caratteristiche dei pazienti	**POLARIS-1 (n =415)**	**POLARIS-4 (n =333)**	**POLARIS-2 (n =941)**	**POLARIS-3 (n =219)**
Età media in anni (range)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sesso maschile	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
Etnia				
Nera/afroamericana	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Bianca	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Ispanica/latina	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
Genotipo				
Genotipo 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Genotipo 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Genotipo 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Genotipo 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Genotipo 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Genotipo 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Genotipo 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
HCV RNA ≥ 800.000 IU/mL	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Cirrosi compensata	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)

	Studi con pazienti precedentemente trattati con DAA		Studi con pazienti naïve ai DAA	
Caratteristiche dei pazienti	**POLARIS-1 (n =415)**	**POLARIS-4 (n =333)**	**POLARIS-2 (n =941)**	**POLARIS-3 (n =219)**
Luogo				
negli Stati Uniti	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
al di fuori degli Stati Uniti	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

I valori sierici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici mediante il COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (versione 2.0), con un limite inferiore di quantificazione (lower limit of quantification, LLOQ) di 15 UI per mL. La risposta virologica sostenuta (SVR12), definita come HCV RNA inferiore a LLOQ a 12 settimane dopo la fine del trattamento, era l'endpoint primario per determinare il tasso di cura dell'HCV.

Studi clinici in pazienti precedentemente trattati con DAA

Adulti precedentemente trattati con inibitori dell'NS5A (POLARIS-1)

La Tabella 10 presenta la SVR12 per genotipo dell'HCV per lo studio POLARIS-1. Il tempo mediano tra il precedente insuccesso degli DAA e la prima dose di Vosevi per i pazienti arruolati in POLARIS-1 era di 39 settimane (intervallo: da 11 a 299 settimane). Nessun paziente nel gruppo placebo ha raggiunto SVR4.

Tabella 10: SVR12 nei pazienti precedentemente trattati con inibitori dell'NS5A per genotipo HCV nello studio POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX per 12 settimane (n = 263)								
	Totale (tutti i 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)**	**Totale[b] (n = 150)**					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
Risultati nei pazienti senza SVR									
Fallimento virologico durante il trattamento[c]	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recidiva[d]	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Altro[e]	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genotipo

* Gli inibitori dell'NS5A utilizzati più spesso nei trattamenti precedenti erano ledipasvir (LDV, 51%), daclatasvir (27%) e ombitasvir (11%).

a. Un paziente con genotipo indeterminato ha raggiunto la SVR12.

b. Quattro pazienti presentavano sottotipi del genotipo 1 diversi da 1a o 1b; tutti i 4 pazienti hanno raggiunto la SVR12.

c. I dati farmacocinetici per l'unico paziente con fallimento virologico durante il trattamento erano compatibili con la non aderenza del paziente.

d. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

e. "Altro" comprende i pazienti con dati mancanti e quelli che hanno interrotto il trattamento prima della soppressione virologica.

Adulti precedentemente trattati con DAA che non avevano ricevuto un inibitore dell'NS5A (POLARIS-4)

La Tabella 11 presenta la SVR12 per genotipo dell'HCV e i risultati virologici per lo studio POLARIS-4. Il tempo mediano tra il precedente insuccesso degli DAA e la prima dose di Vosevi o di sofosbuvir/velpatasvir per i pazienti arruolati in POLARIS-4 era di 76 settimane (intervallo: da 10 a 549 settimane).

Tabella 11: SVR12 per genotipo dell'HCV e i risultati virologici nello studio POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX per 12 settimane (n = 182)	**SOF/VEL per 12 settimane (n = 151)**
SVR12 complessiva	**98% (178/182)**	**90% (136/151)**
Genotipo 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Genotipo 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Genotipo 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Genotipo 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Genotipo 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Genotipo 4	100% (19/19)	0/0
Risultati nei pazienti senza SVR		
Fallimento virologico durante il trattamento[a]	0/182	1% (1/151)
Recidiva[b]	1% (1/182)	9% (14/150)
Altro[c]	2% (3/182)	0/151

a. La maggior parte (85%) dei pazienti era stata precedentemente trattata, senza successo, con un regime a base di sofosbuvir.
b. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA < LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
c. "Altro" comprende i pazienti con dati mancanti e quelli che hanno interrotto il trattamento prima della soppressione virologica.

Studi clinici in pazienti naïve ai DAA
Adulti naïve ai DAA con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (POLARIS-2)
La Tabella 12 presenta la SVR12 per genotipo dell'HCV e i risultati virologici per lo studio POLARIS-2.

Tabella 12: SVR12 per genotipo dell'HCV e i risultati virologici nello studio POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 settimane (n = 501)	**SOF/VEL 12 settimane (n = 440)**
SVR12 complessiva[a]	**95% (477/501)**	**98% (432/440)**
Genotipo 1[b]	93% (217/233)	98% (228/232)
Genotipo 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Genotipo 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Genotipo 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Genotipo 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Genotipo 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Genotipo 5	94% (17/18)	0/0
Genotipo 6	100% (30/30)	100% (9/9)
Risultati nei pazienti senza SVR		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/501	0/440
Recidiva[c]	4% (21/498)	1% (3/439)
Altro[d]	1% (3/501)	1% (5/440)

* Il 23% dei pazienti arruolati in POLARIS-2 era stato trattato in precedenza con un regime a base di interferone.
a. Due pazienti con genotipo indeterminato nel gruppo SOF/VEL/VOX hanno raggiunto la SVR12.
b. Due pazienti presentavano sottotipi del genotipo 1 diversi da 1° e 1b; entrambi hanno raggiunto la SVR12.
c. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
d. "Altro" comprende i pazienti con dati mancanti e quelli che hanno interrotto il trattamento prima della soppressione virologica.

Il trattamento con Vosevi per 8 settimane nello studio POLARIS-2 non ha mostrato una non inferiorità rispetto al trattamento con sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane con un margine predefinito del -5%. La differenza nella SVR12 è stata dovuta al tasso di risposta inferiore nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a e/o cirrosi. Nei pazienti con genotipo 1a senza cirrosi trattati con Vosevi per 8 settimane, l'esito è stato influenzato dai seguenti fattori basali: indice di massa corporea (IMC) ≥30 kg/m^2, RAV Q80K/L/R, IL28B non-CC, HCV RNA ≥ 800.000 UI/mL. L'SVR12 era del 98% tra

i pazienti con due o meno fattori e dell'81% tra i pazienti con tre o quattro fattori. La Tabella 13 presenta la SVR12 per genotipo dell'HCV e stato della cirrosi per lo studio POLARIS-2.

Tabella 13: SVR12 per genotipo dell'HCV e risultati virologici nei pazienti che hanno ricevuto Vosevi per 8 settimane senza cirrosi o con cirrosi nello studio POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX per 8 settimane	
	Senza cirrosi (411/501)	**Con cirrosi (90/501)**
SVR12 complessiva[a]	**96% (395/411)**	**91% (82/90)**
Genotipo 1[b]	94% (162/172)	90% (55/61)
Genotipo 1a	92% (109/118)[c]	90% (46/51)
Genotipo 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Genotipo 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Genotipo 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Genotipo 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Genotipo 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Genotipo 6	100% (27/27)	100% (3/3)
Risultati nei pazienti senza SVR		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/411	0/90
Recidiva[d]	3% (14/409)	8% (7/89)
Altro[e]	< 1% (2/411)	1% (1/90)

a Due pazienti senza cirrosi con genotipo indeterminato nel gruppo SOF/VEL/VOX hanno raggiunto la SVR12.
b Un paziente senza cirrosi presentava sottotipi del genotipo 1 diversi da 1a o 1b; il paziente ha raggiunto la SVR12.
c La SVR12 è dell'89% nei pazienti con genotipo 1a arruolati in centri statunitensi e del 97% nei pazienti con genotipo 1a arruolati in centri al di fuori degli Stati Uniti.
d Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
e "Altro" comprende i pazienti con dati mancanti e quelli che hanno interrotto il trattamento prima della soppressione virologica.

Adulti naïve ai DAA con infezione da HCV di genotipo 3 e cirrosi compensate (POLARIS-3)
La tabella 14 presenta la SVR12 e i risultati virologici per lo studio POLARIS-3.

Tabella 14: SVR12 e risultati virologici nello studio POLARIS-3 (HCV di genotipo 3 con cirrosi compensata)*

	SOF/VEL/VOX 8 settimane (n = 110)	**SOF/VEL 12 settimane (n = 109)**
SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)
Risultati nei pazienti senza SVR		
Fallimento virologico durante il trattamento	0/110	1% (1/109)
Recidiva[a]	2% (2/108)	1% (1/107)
Altro[b]	2% (2/110)	2% (2/109)

* Il 29% dei pazienti arruolati in POLARIS-3 era stato trattato in precedenza con un regime a base di interferone.
a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.
b. "Altro" comprende i pazienti con dati mancanti e quelli che hanno interrotto il trattamento prima della soppressione virologica.

Adulti precedentemente trattati con regimi contenenti sofosbuvir/velpatasvir
Vosevi per 12 settimane è stato valutato in pazienti precedentemente trattati con un regime contenente sofosbuvir/velpatasvir. Il tempo mediano al ritrattamento era di 414 giorni (range 198-1271). Dei 31 pazienti arruolati, il 74% (23/31) erano uomini, l'81% (25/31) bianchi, il 71% (22/31) avevano un indice di massa corporea al basale < 30 kg/m^2, il 48% (15/31) soffrivano di cirrosi compensata, il 58% (18/31) avevano precedentemente ricevuto sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir, e il 42% (13/31) avevano precedentemente ricevuto sofosbuvir e velpatasvir. La maggior parte dei pazienti aveva un'infezione da HCV di genotipo 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) o genotipo 3 (26% (8/31)). Il tasso complessivo di SVR12 era del 100% (31/31).

Anziani
Gli studi clinici su Vosevi includevano 189 pazienti di età pari o superiore a 65 anni (il 17% del totale dei pazienti negli studi clinici di fase 2 e 3). I tassi di risposta osservati nei pazienti di età ≥ 65 anni sono stati simili a quelli dei pazienti di età < 65 anni in tutti i gruppi di trattamento.

Popolazione pediatrica
L'efficacia di 8 settimane di trattamento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in pazienti pediatrici con infezione da HCV di età pari o superiore a 12 anni è stata valutata in uno studio clinico di fase 2 in aperto (studio 1175) su 21 pazienti naïve ai DAA.

Dei 21 pazienti trattati, l'età media era 14 anni (range: 12-16), il 62% era di sesso femminile, il 76% erano bianchi, il 5% neri, il 10% asiatici e il 10% erano ispanici/latini. Il peso medio era 54 kg (range: 38-86 kg), l'indice di massa corporea medio era di 20,5 kg/m^2 (range: 17-32 kg/m^2), il 52% aveva livelli di RNA dell'HCV ≥ 800.000 IU/mL. Le percentuali di pazienti con HCV di genotipo 1, 2, 3 e 4 era, rispettivamente, del 29%, 19%, 43% e 10% e nessuno dei pazienti aveva cirrosi nota. La maggioranza dei pazienti (76%) era stata infettata con trasmissione verticale. Complessivamente, la percentuale di SVR12 è stata del 100%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le proprietà farmacocinetiche di sofosbuvir, di GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir sono state determinate in soggetti adulti sani e in pazienti affetti da epatite C cronica.

Sofosbuvir
Dopo somministrazione orale di Vosevi, sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica mediano è stato osservato 2 ore dopo la somministrazione. Il picco di concentrazione plasmatica mediano di GS-331007 è stato osservato 4 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, l'AUC_{0-24} e la C_{max} medie allo stato stazionario per sofosbuvir (n = 1038) sono state, rispettivamente, di 1665 ng•h/mL e 678 ng/mL; l'AUC_{0-24} e la C_{max} medie allo stato stazionario per GS-331007 (n = 1593) sono state, rispettivamente, di 12834 ng•h/mL e 744 ng/mL. L'AUC_{0-24} e la C_{max} medie allo stato stazionario di sofosbuvir e GS-331007 erano simili in soggetti adulti sani e in pazienti con infezione da HCV.

Velpatasvir
Il picco di concentrazione plasmatica mediano di velpatasvir è stato osservato 4 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, l'AUC_{0-24} e la C_{max} medie allo stato stazionario per velpatasvir (n = 1595) sono state, rispettivamente, di 4041 ng•h/mL e 311 ng/mL. Rispetto ai soggetti sani (n = 137), l'AUC_{0-24} e la C_{max} erano rispettivamente più basse del 41% e del 39% nei pazienti con infezione da HCV.

Voxilaprevir
Le concentrazioni di picco mediane di voxilaprevir sono state osservate 4 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, l'AUC_{0-24} e la C_{max} medie per voxilaprevir (n = 1591) sono state, rispettivamente, di 2577 ng•h/mL e 192 ng/mL. Rispetto ai soggetti sani (n = 63), l'AUC_{0-24} e la C_{max} di voxilaprevir sono state entrambe superiori del 260% nei pazienti con infezione da HCV.

Effetti dell'assunzione di cibo
Quando Vosevi o i suoi componenti presi assieme sono stati somministrati insieme con del cibo, l'AUC_{0-inf} e la C_{max} di sofosbuvir sono state più alte, rispettivamente, del 64-144% e del 9-76%; l'AUC_{0-inf} e la C_{max} di velpatasvir sono state più alte, rispettivamente, del 40-166% e del 37-187%; l'AUC_{0-inf} e la C_{max} di voxilaprevir sono state più alte, rispettivamente, del 112-435% e del 147-680%. L'AUC_{0-inf} di GS-331007 non è cambiata, mentre la relativa C_{max} è stata inferiore del 19-35% quando Vosevi o i suoi componenti presi assieme sono stati somministrati con del cibo.

Distribuzione

Sofosbuvir è legato per il 61-65% circa alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL. Il legame di GS-331007 alle proteine plasmatiche umane è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [^{14}C] è stato di circa 0,7.

Velpatasvir è legato per > 99% alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 0,09 µg/mL e 1,8 µg/mL. Dopo una dose singola da 100 mg di [^{14}C]-velpatasvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [^{14}C] è stato compreso tra 0,5 e 0,7.

Voxilaprevir è legato per > 99% alle proteine plasmatiche umane. Dopo una dose singola da 100 mg di [^{14}C]-voxilaprevir in pazienti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [^{14}C] è stato compreso tra 0,5 e 0,8.

Biotrasformazione

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani catepsina A (CatA) o carbossilesterasi 1 (CES1) e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein 1) seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del pirimidin nucleotide. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna attività anti-HCV *in vitro*. Dopo una dose orale singola da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, GS-331007 è stato responsabile per circa > 90% dell'esposizione totale sistemica.

Velpatasvir è principalmente un substrato di CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 con turnover lento. In seguito a una singola dose da 100 mg di [^{14}C]-velpatasvir, la maggior parte (> 98%) della radioattività del plasma era dovuta al medicinale immodificato. Velpatasvir monossidrossilato e desmetilato erano i soli metaboliti identificati nel plasma umano. La forma immodificata di velpatasvir è la forma principale presente nelle feci.

Voxilaprevir è principalmente un substrato di CYP3A4 con turnover lento. In seguito a una singola dose da 100 mg di [^{14}C]-voxilaprevir, la maggior parte (91% circa) della radioattività del plasma era dovuta al medicinale immodificato. Voxilaprevir idrolizzato e deidrogenato erano i principali metaboliti identificati nel plasma umano. La forma immodificata di voxilaprevir è la forma principale presente nelle feci.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [^{14}C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della [^{14}C]-radioattività è stato superiore al 92%, di cui l'80%, il 14% e il 2,5% circa, rispettivamente, nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine era costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 dopo la somministrazione di Vosevi è stata, rispettivamente, di 0,5 e 29 ore.

Dopo una singola dose orale da 100 mg di [^{14}C]-velpatasvir, il recupero totale medio della [^{14}C]-radioattività è stato del 95%, di cui il 94% e lo 0,4%, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. Velpatasvir immodificato era la specie principale presente nelle feci e costituiva in media il 77% della dose somministrata, seguito da velpatasvir monoidrossilato (5,9%) e da velpatasvir desmetilato (3,0%). Questi dati indicano che l'eliminazione biliare del medicinale immodificato era la via

principale di eliminazione di velpatasvir. L'emivita terminale mediana di velpatasvir in seguito a somministrazione di Vosevi era di circa 17 ore.

Dopo una singola dose orale da 100 mg di [^{14}C]-voxilaprevir, il recupero totale medio della [^{14}C]-radioattività è stato del 94%; tutta la radioattività è stata misurata nelle feci, mentre non ne è stata riscontrata traccia nelle urine. Voxilaprevir immodificato era la specie principale presente nelle feci e costituiva in media il 40% della dose somministrata. Tra i metaboliti di voxilaprevir identificati nelle feci comparivano des-[metilciclopropilsulfonamide]-voxilaprevir (22,1%), che si forma nell'intestino, deidro-voxilaprevir (7,5%) e due metaboliti des-[metilciclopropilsulfonamide]-ossi-voxilaprevir (5,4% e 3,9%). L'eliminazione biliare del medicinale immodificato era la via principale di eliminazione di voxilaprevir. L'emivita terminale mediana di voxilaprevir in seguito a somministrazione di Vosevi era di circa 33 ore.

Linearità/Non linearità

Le AUC di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 200 mg e 1.200 mg. L'aumento dell'AUC di velpatasvir risulta superiore a quello proporzionale alla dose nell'intervallo compreso tra 5 a 50 mg e inferiore a quello proporzionale alla dose nell'intervallo compreso tra 50 a 450 mg, a indicare che l'assorbimento di velpatasvir è limitato dalla solubilità. L'aumento dell'AUC di voxilaprevir (in pazienti a stomaco pieno) risulta superiore a quello proporzionale alla dose nell'intervallo compreso tra 100 e 900 mg.

Potenziale di interazione *in vitro* di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir su altri medicinali

Sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir sono substrati dei trasportatori di farmaci P-gp e della BCRP, al contrario di GS-331007. Voxilaprevir e, in misura minore, velpatasvir sono inoltre substrato di OATP1B1 e OATP1B3. *In vitro,* è stato osservato un lento turnover metabolico di velpatasvir principalmente tramite CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 e di voxilaprevir principalmente tramite CYP3A4.

Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori di trasportatori di farmaci quali la P-gp, la BCRP, la proteina associata alla resistenza multifarmaco 2 (MRP2), la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 o del trasportatore di cationi organici (OCT) 1; GS-331007, inoltre, non è un inibitore dei trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3, o della proteina di estrusione multifarmaco e tossine (MATE) 1. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori né induttori del CYP o degli enzimi uridina glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1.

Velpatasvir è un inibitore della P-gp, di BCRP, di OATP1B1, di OATP1B3 e di OATP2B1 e il suo coinvolgimento nelle interazioni tra farmaci con questi trasportatori è limitato principalmente al processo di assorbimento. In concentrazioni clinicamente rilevanti, velpatasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici (BSEP), del polipeptide co-trasportatore del sodio taurocolato (NTCP), di OATP1A2, di OCT1, dei trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 e MATE1, del CYP o degli enzimi (UGT) 1A1.

Voxilaprevir è un inibitore della P-gp, di BCRP, di OATP1B1 e di OATP1B3 e il suo coinvolgimento nelle interazioni tra farmaci con questi trasportatori è limitato principalmente al processo di assorbimento. In concentrazioni clinicamente rilevanti, voxilaprevir non è un inibitore dei trasportatori epatici OCT1, dei trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3 e MATE1, del CYP o degli enzimi UGT1A1.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Etnia e sesso
Per sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir o voxilaprevir non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute all'etnia o al sesso.

Anziani
L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (18-85 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir o voxilaprevir. Nei 13 pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni con dati farmacocinetici disponibili, l'esposizione media a voxilaprevir è stata del 93% superiore rispetto all'esposizione media osservata nei pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni.

Compromissione renale
La Tabella 15 riassume gli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione ai componenti di Vosevi rispetto a soggetti con funzione renale normale, descritti nel paragrafo seguente.

Tabella 15: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sull'esposizione (AUC) a SOF, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir rispetto a soggetti con funzione renale normale

	Soggetti HCV negativi					**Soggetti con infezione da HCV**	
	CR lieve (eGFR ≥50 e <80 mL/ min/1,73m^2)	CR moderata (eGFR ≥30 e <50 mL/min/ 1,73m^2)	CR severa (eGFR <30 mL/ min/1,73m^2)	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR <30 mL/ min/ 1,73m^2)	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,8 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑≥10 volte	↑≥20 volte	↑~7 volte	↑18 volte
Velpatasvir	-	-	↑1,5 volte	-	-	-	↑1,4 volte
Voxilaprevir	-	-	↑1,7 volte	-	-	-	-

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR ≥ 50 e < 80 mL/min/1,73 m^2), moderata (eGFR ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73m^2) e severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR > 80 mL/min/1,73 m^2). GS-331007 viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa il 53%. Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata.

Nei pazienti adulti con infezione da HCV e con compromissione renale severa trattati con sofosbuvir 200 mg e ribavirina (n=10) o con sofosbuvir 400 mg e ribavirina (n=10) per 24 settimane, oppure con ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg (n=18) per 12 settimane, la farmacocinetica di sofosbuvir e di GS-331007 era in linea con quella osservata nei pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa.

La farmacocinetica di velpatasvir è stata studiata con una dose singola da 100 mg di velpatasvir in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min secondo Cockroft-Gault). Voxilaprevir non è eliminato per via renale.

Inoltre, la farmacocinetica di voxilaprevir è stata studiata con una dose singola da 100 mg di voxilaprevir in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min secondo Cockroft-Gault). La farmacocinetica di voxilaprevir non è stata studiata nei soggetti con ESRD che richiedeva dialisi (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir è stata studiata in pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg una volta al giorno per 12 settimane, ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su sofosbuvir/velpatasvir.

Sebbene le esposizioni dell'associazione a dose fissa di sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir non siano state valutate direttamente nei pazienti adulti con infezione da HCV e con

ESRD che richiedeva dialisi dopo la somministrazione di Vosevi, si prevede che le esposizioni a sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir siano simili a quelle osservate dopo la somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg nei pazienti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi.

Compromissione epatica
La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC_{0-24} di sofosbuvir è aumentata del 126% e del 143%, rispettivamente nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC_{0-24} di GS-331007 è aumentata del 18% e del 9%. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (classe A secondo CPT) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007.

La farmacocinetica di velpatasvir è stata studiata con una singola dose da 100 mg di velpatasvir in pazienti adulti HCV negativi e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). L'esposizione plasmatica a velpatasvir (AUC_{inf}) era simile in pazienti con compromissione epatica moderata, pazienti con compromissione epatica severa e controlli con funzione epatica normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (classe A secondo CPT) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione di velpatasvir.

La farmacocinetica di voxilaprevir è stata studiata con una singola dose da 100 mg di voxilaprevir in pazienti adulti HCV negativi e compromissione epatica moderata o severa(classe B e C secondo CPT). Rispetto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC_{inf} di voxilaprevir era aumentata del 299% e del 500% rispettivamente nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa. La frazione non legata di voxilaprevir è stata circa due volte superiore nei pazienti con compromissione epatica severa rispetto a quanto osservato nei pazienti con compromissione epatica moderata o funzione epatica normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (classe A secondo CPT) ha prodotto un'esposizione di voxilaprevir superiore del 73% rispetto a quanto osservato nei pazienti senza cirrosi (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo
Negli adulti, il peso corporeo non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione.

Popolazione pediatrica
Le esposizioni a sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni trattati con dosi orali di 400 mg/100 mg/100 mg di sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir una volta al giorno erano simili a quelle degli adulti.

La farmacocinetica di Vosevi nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni e che pesavano meno di 30 kg non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sofosbuvir

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti con sofosbuvir nel ratto e nel coniglio. Sofosbuvir non ha mostrato effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto nello studio sullo sviluppo pre e post natale.

Sofosbuvir non si è dimostrato cancerogeno nello studio di cancerogenicità di due anni su topo e ratto a esposizioni di GS-331007 fino a 17 e 10 volte più alte, rispettivamente, di quella umana.

Velpatasvir

Velpatasvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test *in vivo* del micronucleo nel ratto.

Velpatasvir non si è dimostrato cancerogeno negli studi di cancerogenicità di 26 settimane condotto su topi transgenici e di 2 anni condotto su ratti a esposizioni, rispettivamente, fino a 67 e 5 volte più alte di quella umana.

Velpatasvir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Negli studi di tossicità dello sviluppo sul topo e sul ratto, non sono stati osservati effetti teratogeni con esposizioni AUC di circa 23 e 4 volte più alte, rispettivamente, dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Tuttavia, un possibile effetto teratogeno è stato identificato nei conigli, in cui è stato osservato un aumento del totale delle malformazioni viscerali in animali esposti ad AUC fino a 0,5 volte più alte dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. La rilevanza per l'uomo di questo dato non è nota. Velpatasvir non ha avuto effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione, o sullo sviluppo della prole del ratto nello studio pre e post natale a esposizioni AUC circa 3 volte più alte dell'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

Voxilaprevir

Voxilaprevir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test *in vivo* del micronucleo nel ratto.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità su voxilaprevir.

Voxilaprevir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Negli studi di tossicità dello sviluppo sul ratto e sul coniglio, non sono stati osservati effetti teratogeni con esposizioni AUC di circa 141 e 4 volte più alte, rispettivamente, dell'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Voxilaprevir non ha avuto effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole del ratto nello studio pre e post natale a esposizioni AUC circa 238 volte più alte dell'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice anidra colloidale
Copovidone
Croscarmellosa sodica (E468)
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina (E460)

Film di rivestimento

Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Macrogol (E1521)
Polivinil alcool (E1203)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenenti 28 compresse rivestite con film con spirale in poliestere e gel di silice essiccante.

Confezioni: scatola esterna contenente 1 flacone con 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2017
Data del rinnovo più recente: 29 aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir, 100 mg di velpatasvir e 100 mg di voxilaprevir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1223/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse [Solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. COMPOSIZIONE QUALITATITA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINICPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sofosbuvir, 50 mg di velpatasvir e 50 mg di voxilaprevir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni. [Solo confezionamento secondario]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1223/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg compresse [Solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse rivestite con film
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg compresse rivestite con film
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vosevi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vosevi
3. Come prendere Vosevi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vosevi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Se Vosevi è stato prescritto al bambino, tutte le informazioni contenute in questo foglio sono rivolte al bambino (in tal caso legga "il bambino" invece di "lei").

1. Cos'è Vosevi e a cosa serve

Vosevi è un medicinale che contiene i principi attivi sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir in un'unica compressa. Viene somministrato per trattare l'infezione virale cronica (a lungo termine) del fegato chiamata epatite C in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e che pesano almeno 30 kg.

I principi attivi presenti in questo medicinale agiscono insieme bloccando tre differenti proteine necessarie al virus dell'epatite C per crescere e riprodursi, provocando l'eliminazione dell'infezione dall'organismo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vosevi

Non prenda Vosevi

- **se è allergico a sofosbuvir, a velpatasvir, a voxilaprevir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di** questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo).

→ Se ciò la riguarda, **non prenda Vosevi e informi immediatamente il medico.**

- **se attualmente sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
  - **rifampicina** e **rifabutina** (antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolos);
  - **iperico o erba di S. Giovanni** *(Hypericum perforatum)* (a base di piante medicinali usati per trattare la depressione);
  - **carbamazepina**, **fenobarbital** e **fenitoina** (usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
  - **rosuvastatina** (usato per trattare il colesterolo elevato nel sangue o per ridurre il rischio di alcuni eventi cardiovascolari);
  - **dabigatran etexilato** (usato per prevenire i coaguli di sangue);

- medicinali contenenti **etinilestradiolo** inclusi numerosi contraccettivi.

Avvertenze e precauzioni

Consulti il medico se:
- **ha problemi al fegato diversi dall'epatite C, ad esempio**
  - **se ha** in corso o ha avuto un'infezione da virus dell'**epatite B**, in quanto il medico può volerla monitorare più attentamente;
  - **è stato sottoposto a un trapianto di fegato**
- **sta assumendo un trattamento per l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)**, in quanto il medico può volerla monitorare più attentamente.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vosevi se:
- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare, poiché può causare un rallentamento del battito del cuore con esito fatale. Il medico può considerare trattamenti alternativi se lei ha assunto questo medicinale. Se il trattamento con Vosevi è necessario, potrebbe essere sottoposto a monitoraggio cardiaco supplementare.
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Vosevi, può essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue e/o una modifica della terapia antidiabetica. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Vosevi.

Informi immediatamente il medico se sta assumendo o ha assunto negli ultimi mesi medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:
- battito cardiaco lento o irregolare, o disturbi del ritmo cardiaco;
- fiato corto o peggioramento di una condizione di fiato corto esistente;
- dolore al petto;
- stordimento;
- palpitazioni;
- semi-svenimento o svenimento.

Analisi del sangue

Il medico effettuerà delle analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Vosevi. In questo modo:
- il medico potrà decidere se deve assumere Vosevi e per quanto tempo;
- il medico potrà confermare che il trattamento è stato efficace e il virus dell'epatite C non è più presente.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini sotto i 12 anni di età e che pesano meno di 30 kg. L'uso di Vosevi in questi pazienti non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Vosevi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista.

Alcuni medicinali non devono essere assunti con Vosevi. L'assunzione di Vosevi con uno qualsiasi di questi medicinali può renderli meno efficaci, oppure gli eventuali effetti indesiderati possono peggiorare:
- **rifampicina** e **rifabutina (**antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolosi);

- **iperico o erba di S. Giovanni** *(Hypericum perforatum)* **(**a base di piante medicinali usati per trattare la depressione);
- **carbamazepina**, **fenobarbital** e **fenitoina** (usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
- **rosuvastatina** (usato per trattare il colesterolo elevato nel sangue o per ridurre il rischio di alcuni eventi cardiovascolari)
- **dabigatran etexilato** (usato per prevenire i coaguli di sangue);
- medicinali contenenti **etinilestradiolo,** inclusi numerosi contraccettivi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- **amiodarone** usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
- **rifapentina** (un antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
- **oxcarbazepina** (usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
- **tenofovir disoproxil fumarato**, o qualsiasi medicinale contenente tenofovir disoproxil fumarato, usato per trattare l'infezione da HIV;
- **atazanavir**, **efavirenz** o **lopinavir**, usati per trattare l'infezione da HIV;
- **digossina** usato per trattare determinate malattie del cuore;
- **modafinil** usato per trattare i disturbi del sonno;
- **atorvastatina, pravastatina** o **altre statine** usati per trattare il colesterolo alto;
- **ciclosporina** utilizzato per la soppressione del sistema immunitario.

L'assunzione di Vosevi con uno qualsiasi di questi medicinali può renderli meno efficaci, oppure gli eventuali effetti indesiderati possono peggiorare. Può essere necessario che il medico le prescriva un medicinale diverso o modifichi la dose del medicinale che sta assumendo.

- **Chieda consiglio al medico o al farmacista** se prende medicinali usati per trattare **l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido** in quanto questi possono diminuire la quantità di velpatasvir nel sangue. Questi medicinali includono:
    - antiacidi (come idrossido di alluminio/magnesio o carbonato di calcio). Questi medicinali devono essere presi almeno 4 ore prima o 4 ore dopo Vosevi;
    - inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo). Se necessita di dosi elevate di questi medicinali, il medico può prescriverle in alternativa un altro medicinale oppure modificare la dose del medicinale che sta già assumendo;
    - antagonisti dei recettori H_2 (come famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Se necessita di alte dosi di questi medicinali, il medico può prescriverle un medicinale diverso o modificare la dose del medicinale che sta assumendo.

Questi medicinali possono ridurre i livelli di Vosevi nel sangue. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico le prescriverà un medicinale diverso per l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido, oppure le consiglierà come e quando prendere il medicinale in questione.

- **Chieda consiglio al medico o al farmacista** se assume **warfarin o altri medicinali simili** denominati antagonisti della vitamina K utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.
- La funzione del fegato può subire alterazioni con il trattamento dell'epatite C e pertanto può avere conseguenze su altri medicinali (ad es. medicinali utilizzati per sopprimere il sistema immunitario, ecc.). Il medico può avere la necessità di monitorare attentamente questi altri medicinali che lei sta assumendo e modificare la dose dopo l'inizio della terapia con Vosevi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza, se sta allattando con latte materno, o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Vosevi non è raccomandato durante la gravidanza. Non si conoscono gli effetti di Vosevi durante la gravidanza.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Vosevi. Alcuni dei principi attivi contenuti in Vosevi possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vosevi non influisce sulla capacità di guidare o di usare strumenti e macchinari.

Vosevi contiene lattosio

Informi il medico se è intollerante al lattosio o ad altri zuccheri. Vosevi contiene lattosio monoidrato. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Vosevi contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Vosevi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata

La dose raccomandata di Vosevi è di **una compressa da 400 mg/100 mg/100 mg o due compresse da 200 mg/50 mg/50 mg una volta al giorno per 8 o 12 settimane.**

Prenda Vosevi seguendo le istruzioni del medico.

Deglutisca la(e) compressa(e) intera(e) con del cibo senza masticarla(e), spezzarla(e) o frantumarla(e) perché ha/hanno un gusto molto amaro.

Problemi renali

Informi il medico se soffre di **problemi renali** o se è sottoposto/a a **dialisi renale**, poiché Vosevi non è stato pienamente studiato in pazienti con problemi renali gravi.

Problemi al fegato

Vosevi non deve essere usato se lei soffre di problemi al fegato moderati o gravi.

Se sta assumendo un antiacido, lo prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Vosevi.

Se vomita dopo aver preso Vosevi, la quantità di Vosevi nel sangue può essere modificata.
L'efficacia di Vosevi può quindi essere ridotta.
- Se vomita **entro 4 ore dall'**assunzione di Vosevi, prenda un'altra dose.
- Se vomita **dopo 4 ore dall'**assunzione di Vosevi, non deve prendere un'altra dose fino alla dose successiva all'ora stabilita.

Se prende più Vosevi di quanto deve

Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata di Vosevi, può essere esposto a un rischio maggiore di effetti indesiderati con l'uso di questo medicinale (*vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati*).

Contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé il flacone contenente le compresse, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Vosevi

È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose, pensi a quanto tempo è passato da quando ha assunto Vosevi l'ultima volta:
- **Se se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Vosevi, deve assumere la dose dimenticata il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **Se sono trascorse 18 o più ore** dal momento in cui solitamente assume Vosevi, attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra) per compensare la dose dimenticata.

Non interrompa il trattamento con Vosevi

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare al medicinale la possibilità di combattere l'infezione dovuta al virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Interrompa l'assunzione di Vosevi e contatti immediatamente il medico se sviluppa uno dei seguenti sintomi:
- Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema) (*un evento avverso non comune, può interessare fino a 1 persona su 100*)
- eruzione cutanea grave diffusa con esfoliazione della pelle che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole in bocca, agli occhi e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson) (*la frequenza dell'evento avverso non è nota*)

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi

Effetti indesiderati molto comuni
(possono interessare più di 1 persona su 10)
- mal di testa
- diarrea
- nausea

Effetti indesiderati comuni
(possono interessare fino a 1 persona su 10)
- dolore di stomaco
- riduzione dell'appetito

- malessere (vomito)
- dolore muscolare (mialgia)
- anomalia in un test di laboratorio relativo alla funzione del fegato (bilirubina totale)
- eruzione cutanea

Effetti indesiderati non comuni
(possono interessare fino a 1 persona su 100)
- spasmi muscolari

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vosevi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vosevi

- I principi attivi sono sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir, 100 mg di velpatasvir e 100 mg di voxilaprevir o 200 mg di sofosbuvir, 50 mg di velpatasvir e 50 mg di voxilaprevir.

- Gli altri componenti sono
  Nucleo della compressa:
  Silice anidra colloidale, copovidone, croscarmellosa sodica (E468) (vedere paragrafo 2 di questo foglio), lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 di questo foglio), magnesio stearato, cellulosa microcristallina (E460)

  Film di rivestimento:
  Ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), macrogol (E1521), alcol polivinilico (E1203), talco (E553b), titanio diossido (E171)

Descrizione dell'aspetto di Vosevi e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg sono compresse di colore beige, a forma di capsula, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "3" sull'altro lato. La compressa è lunga 20 mm e larga 10 mm.

Le compresse rivestite con film di Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg sono compresse di colore beige, di forma ovale, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "SVV" sull'altro lato. La compressa è lunga 15 mm e larga 8 mm

Le compresse sono confezionate in flaconi di plastica con tappi a prova di bambino. Ogni flacone contiene del gel di silice essiccante (agente disidratante) che è necessario lasciare nel flacone per la corretta conservazione delle compresse. Il gel di silice essiccante è contenuto in un sacchetto o in un contenitore separato e non deve essere ingerito.

Per entrambe le compresse rivestite con film da 400 mg/100 mg/100 mg e 200 mg/50 mg/50 mg è disponibile la seguente confezione:
- scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.