

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir e 100 mg de voxilaprevir.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 111 mg de lactose (sob a forma de lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película bege, em forma de cápsula, com dimensões de 10 mm x 20 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “3” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vosevi é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vosevi deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com infeção por VHC.

Posologia

A dose recomendada de Vosevi é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2).

A duração recomendada do tratamento aplicável a todos os genótipos de VHC é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Duração recomendada do tratamento com Vosevi para todos os genótipos de VHC

População de doentes	Duração do tratamento
Doentes sem experiência a tratamento com AAD, sem cirrose	8 semanas
Doentes sem experiência a tratamento com AAD, com cirrose compensada	12 semanas Poderá considerar-se 8 semanas para os doentes infetados com o genótipo 3 (ver secção 5.1)
Doentes com experiência a tratamento com AAD*, sem cirrose ou com cirrose compensada	12 semanas

AAD: agente antivirico de ação direta

* Nos ensaios clínicos, os doentes com experiência a tratamento com AAD foram expostos a regimes de associação terapêutica contendo qualquer um dos seguintes: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (administrado com sofosbuvir e velpatasvir durante menos de 12 semanas)

Omissão de dose

Se houver omissão de uma dose de Vosevi e isto acontecer no período de 18 horas após a hora normal, os doentes devem ser instruídos a tomar o comprimido assim que possível e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os doentes devem ser instruídos a esperar e tomar a dose seguinte de Vosevi à hora habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomar uma dose de Vosevi a dobrar.

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 4 horas após a administração da dose, devem tomar um comprimido de Vosevi adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 4 horas após a administração da dose de Vosevi, não é necessária uma dose adicional (ver secção 5.1).

Idosos

Não se justifica ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança e a eficácia de Vosevi não foram avaliadas em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) ou com doença renal terminal (DRT) necessitando de hemodiálise (ver secção 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). Vosevi não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Classe B ou C de CPT) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vosevi em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro com alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, recomenda-se que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A utilização concomitante com medicamentos que são indutores fortes da glicoproteína P (P-gp) e/ou indutores fortes do citocromo P450 (CYP) (p. ex., rifampicina, rifabutina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) (ver secção 4.5).

Utilização concomitante com rosuvastatina ou dabigatrano etexilato (ver secção 4.5).

Utilização concomitante com medicamentos contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos orais combinados ou anéis vaginais contraceptivos (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir, utilizado em associação com outro AAD, é utilizado com amiodarona concomitantemente, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido.

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com AADs. Os casos são potencialmente fatais. Por conseguinte, a amiodarona só deve ser utilizada em doentes a tomarem Vosevi quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam atentamente monitorizados quando iniciarem a toma de Vosevi. Os doentes identificados como estando em situação de alto risco de bradiarritmia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização adequada no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Vosevi.

Todos os doentes que recebem Vosevi em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser igualmente alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso se verifique algum desses sintomas.

Coinfeção pelo VHC/VHB

Não existem dados sobre a utilização de Vosevi em doentes com coinfeção por vírus da hepatite C (VHC)/hepatite B (VHB). Foram notificados casos de reativação do VHB, alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com AADs. Todos os doentes devem ser submetidos a rastreio do VHB antes do início do tratamento. Os doentes coinfectados pelo VHC/VHB apresentam o risco de reativação do VHB, devendo por isso ser monitorizados e tratados segundo as atuais orientações clínicas.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de CPT). Vosevi não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Classe B ou C de CPT) (ver secção 5.2).

Doentes com transplante hepático

A segurança e eficácia de Vosevi no tratamento da infeção por VHC em doentes pós-transplante hepático não foram avaliadas. O tratamento com Vosevi de acordo com a posologia recomendada (ver secção 4.2) deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para o doente individual.

Utilização com indutores moderados da P-gp ou do CYP

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, rifapentina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi. A coadministração destes medicamentos com Vosevi não é recomendada (ver secção 4.5).

Utilização com inibidores fortes do OATP1B

Os medicamentos que são inibidores fortes do OATP1B (p. ex., ciclosporina) podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de voxilaprevir, cuja segurança não foi estabelecida. A coadministração de inibidores fortes do OATP1B com Vosevi não é recomendada (ver secção 4.5).

Utilização com certos regimes antirretrovirais contra o VIH

Vosevi demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir quando utilizado juntamente com um regime contra o VIH contendo tenofovir disoproxil fumarato e um potenciador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate). A segurança do tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Vosevi e de um potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração de Vosevi com o comprimido de associação de dose fixa contendo elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato administrado juntamente com um inibidor da protease do VIH potenciado (p. ex., darunavir) devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com Vosevi concomitantemente com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de tenofovir disoproxil fumarato, de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para recomendações sobre monitorização renal.

Excipientes

Vosevi contém lactose. Desta forma, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Como Vosevi contém sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir, quaisquer interações que tenham sido identificadas com cada uma destas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com Vosevi.

Interações farmacocinéticas

Potencial de Vosevi para afetar outros medicamentos

O velpatasvir e o voxilaprevir são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), do polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3. A coadministração de Vosevi com medicamentos que são substratos destes transportadores pode aumentar a exposição a tais medicamentos. Os medicamentos que são substratos

sensíveis destes transportadores, e cujos níveis plasmáticos elevados estão associados a acontecimentos graves, são contraindicados (ver Tabela 2). O dabigatrano etexilato (substrato da P-gp) e a rosuvastatina (substrato do OATP1B e da BCRP) são contraindicados (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Potencial de outros medicamentos para afetar Vosevi

O sofosbuvir, o velpatasvir e o voxilaprevir são substratos dos transportadores de fármacos P-gp e BCRP. O velpatasvir e o voxilaprevir são substratos dos transportadores de fármacos OATP1B1 e OATP1B3. Foi observada *in vitro* uma conversão metabólica lenta de velpatasvir principalmente pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 e de voxilaprevir principalmente pelo CYP3A4.

Medicamentos que podem diminuir a exposição plasmática de Vosevi

Medicamentos que são indutores fortes da P-gp ou indutores fortes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., rifampicina, rifabutina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi. A utilização destes medicamentos com Vosevi é contraindicada (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, rifapentina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi. A coadministração destes medicamentos com Vosevi não é recomendada (ver secção 4.4 e Tabela 2).

Medicamentos que podem aumentar a exposição plasmática de Vosevi

A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Medicamentos que inibem o OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 podem aumentar as concentrações plasmáticas de velpatasvir ou voxilaprevir. Não é recomendada a utilização de inibidores fortes do OATP1B (p. ex., ciclosporina) com Vosevi (ver secção 4.4 e Tabela 2). Não são de prever interações medicamentosas clinicamente significativas com Vosevi mediadas por inibidores da P-gp, BCRP e CYP. Vosevi pode ser coadministrado com inibidores da P-gp, BCRP e CYP.

Interações farmacodinâmicas

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Vosevi, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

Doentes tratados com medicamentos contendo etinilestradiol

A utilização concomitante com medicamentos contendo etinilestradiol pode aumentar o risco de elevações da alanina aminotransferase (ALT) e é contraindicada (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Interações entre Vosevi e outros medicamentos

A Tabela 2 apresenta uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou que são, potencialmente, clinicamente significativas (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [GLSM, *geometric least-squares mean*] era semelhante “↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de interação predeterminados). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou respetivos componentes (sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir) ou são interações medicamentosas previstas, que podem ocorrer com Vosevi. Esta tabela não é totalmente abrangente.

Tabela 2: Interações entre Vosevi e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO					
<i>Antiácidos</i>					
p. ex., Hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio; carbonato de cálcio (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Recomenda-se separar a administração do antiácido e de Vosevi em pelo menos 4 horas.
<i>Antagonistas dos recetores H₂</i>					
Famotidina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^c Famotidina administrada simultaneamente com Vosevi Cimetidina ^d Nizatidina ^d Ranitidina ^d (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↔	↔		Os antagonistas dos recetores H ₂ podem ser administrados simultaneamente ou alternados com Vosevi numa dose que não exceda doses comparáveis a 40 mg de famotidina duas vezes por dia.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^c Famotidina administrada 12 horas antes de Vosevi (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>					
Omeprazol (20 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^c Omeprazol administrado 2 horas antes de Vosevi	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65;0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Os inibidores da bomba de prótons podem ser administrados com Vosevi numa dose que não exceda doses comparáveis a 20 mg de omeprazol.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
(Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)					
Omeprazol (20 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^c Omeprazol administrado 4 horas após Vosevi	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
(Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)					
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interação não estudada. Efeito sobre as concentrações de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.				A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Vosevi (ver secções 4.4 e 4.8).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxina	Interação apenas estudada com velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com digoxina pode aumentar a concentração de digoxina. É necessária precaução e recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas de digoxina.
Digoxina (dose única de 0,25 mg) ^e + velpatasvir (dose única de 100 mg) (Inibição da P-gp)	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observado:</i> Digoxina				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTICOAGULANTES					
Dabigatran etexilato (dose única de 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f (Inibição da P-gp)	Efeito nas concentrações de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Observado:</i> Dabigatran				Vosevi é contraindicado com dabigatran etexilato (ver secção 4.3).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxabano (Inibição do OATP1B1)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Edoxabano (metabolito ativo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com edoxabano não é recomendada. Caso seja considerada necessária a utilização de um inibidor direto do fator Xa, o apixabano ou o rivaroxabano podem ser considerados.
Antagonistas da vitamina K (Alterações na função hepática durante o tratamento com Vosevi).	Interação não estudada.				Recomenda-se uma monitorização atenta da INR quando Vosevi é coadministrado com todos os antagonistas da vitamina K
ANTICONVULSIVANTES					
Fenitoína Fenobarbital (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com fenobarbital e fenitoína (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Carbamazepina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com carbamazepina (ver secção 4.3).
ANTIFÚNGICOS					
Cetoconazol (Inibição da P-gp e CYP3A)	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de cetoconazol.
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia) + velpatasvir (dose única de 100 mg) ^f Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Inibição da P-gp e CYP3A)	Efeito sobre a exposição a cetoconazol não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Cetoconazol <i>Observado:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol (Inibição do CYP3A)	Interação apenas estudada com voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de voriconazol.
Voriconazol (200 mg duas vezes por dia) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	<i>Observado:</i> Voxilaprevir				
		↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (dose única) (Inibição do OATP1B)	Interação apenas estudada com velpatasvir e voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi é contraindicado com rifampicina (ver secção 4.3).
Rifampicina (dose única de 600 mg) + velpatasvir (dose única de 100 mg) ^f	<i>Observado:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicina (dose única de 600 mg) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicina (doses múltiplas) (Indução da P-gp e CYPs)	Efeito sobre a exposição a rifampicina não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) + sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) + velpatasvir (dose única de 100 mg)	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutina Rifapentina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com rifabutina (ver secção 4.3). A coadministração de Vosevi com rifapentina não é recomendada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA					
Tenofovir disoproxil fumarato (Inibição da P-gp)	Vosevi demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir (inibição da P-gp). O aumento na exposição ao tenofovir (AUC e C _{max}) foi de aproximadamente 40% durante o tratamento em associação com Vosevi e darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina. Os doentes a fazer tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com Vosevi devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de tenofovir disoproxil fumarato para recomendações sobre monitorização renal (ver secção 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina /tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg uma vez por dia) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{f, h} (Indução das CYPs)	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↓ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com efavirenz/emtricitabina /tenofovir disoproxil fumarato não é recomendada (ver secção 4.4).
	<i>Observado:</i>				
	Efavirenz	↔	↔	↔	
Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔			
Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)		
Emtricitabina/ rilpivirina /tenofovir alafenamida (200/25/25 mg uma vez por dia) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f	<i>Observado:</i>				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de emtricitabina/ rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Rilpivirina	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Voxilaprevir	↔	↔	↔		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH					
Atazanavir potenciado com ritonavir (dose única de 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^f (Inibição do OATP1B, P-gp e CYP3A)	Efeito sobre a exposição a atazanavir e ritonavir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir <i>Observado:</i>				Prevê-se que a coadministração de Vosevi com atazanavir aumente a concentração de voxilaprevir. A coadministração de Vosevi com regimes com atazanavir não é recomendada.
	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 potenciado com ritonavir (800 + 100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia) ^k + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B, P-gp e CYP3A)	<i>Observado:</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Não são necessários ajustes da dose de Vosevi, darunavir (potenciado com ritonavir) ou 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)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Lopinavir (Inibição do OATP1B)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com regimes com lopinavir não é recomendada.
ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia) ^l + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia) ^k + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{f, h}	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi, raltegravir ou emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.
	<i>Observado:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistate/ emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg uma vez por dia) ^m + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B, P-gp/BCRP e CYP3A)	<i>Observado:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistate	↔	↑ 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)	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^h	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de dolutegravir.
	<i>Observado:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS					
Hipericão (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com hipericão (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
Rosuvastatina	Efeito no sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com rosuvastatina (ver secção 4.3).
Rosuvastatina (dose única de 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B e BCRP)	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatina	Efeito no sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				A pravastatina pode ser administrada com Vosevi numa dose que não exceda 40 mg de pravastatina.
Pravastatina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B)	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Outras estatinas (Inibição do OATP1B)	Efeito na atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina e sinvastatina não estudado.				Não se podem excluir interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase. A coadministração com Vosevi não é recomendada.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona	Interação apenas estudada com sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de metadona.
Metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia]) + sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^f	<i>Observado:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		
IMUNOSSUPRESSORES					
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^f + sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^e (Inibição do OATP1B ou P-gp ou BCRP)	<i>Observado:</i> Ciclosporina	↔	↔		A coadministração de Vosevi com ciclosporina não é recomendada (ver secção 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^e + velpatasvir (dose única de 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 única de 600 mg) ^e + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolímus	Efeito sobre a exposição a velpatasvir ou voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de tacrolímus.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Tacrolímus (dose única de 5 mg) ^e + sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	<i>Observado:</i> Tacrolímus	↓ 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)		
CONTRACETIVOS ORAIS					
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f	<i>Observado:</i> Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi é contraindicado com medicamentos contendo etinilestradiol (ver secção 4.3). Devem ser considerados métodos contraceptivos alternativos (p. ex., contraceptivos apenas com progesterona ou métodos não hormonais).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
ESTIMULANTES					
Modafinil (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com modafinil não é recomendada (ver secção 4.4).

a. Razão média (IC de 90%) da farmacocinética dos fármacos coadministrados com o medicamento do estudo isolado ou em associação com ambos os medicamentos do estudo. Sem efeito = 1,00.

b. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

c. Ausência de ligações de interação farmacocinética 70%.

d. Estes são medicamentos dentro de uma classe na qual se podem prever interações semelhantes.

e. Limites de equivalência/bioequivalência 80-125%.

f. Ausência de ligações de interação farmacocinética 70-143%.

g. Administrado como associação de dose fixa de efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF.

h. Administrado como associação de dose fixa de sofosbuvir e velpatasvir.

i. Administrado como associação de dose fixa de emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamida.

k. Administrado como associação de dose fixa de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato.

l. Ausência de ligações de interação farmacocinética 50-200%.

m. Administrado como associação de dose fixa de elvitegravir, cobicistate, emtricitabina e tenofovir alafenamida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir ou Vosevi em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

Sofosbuvir

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir no rato em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

Velpatasvir

Os estudos em animais demonstraram uma possível ligação a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Voxilaprevir

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, não é recomendada a utilização de Vosevi durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o sofosbuvir, os metabolitos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir ou são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de velpatasvir e de metabolitos de sofosbuvir no leite. Quando administrado a ratos fêmea a amamentar, voxilaprevir foi detetado no plasma das crias.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por conseguinte, Vosevi não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de Vosevi na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vosevi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação da segurança de Vosevi baseou-se em dados agrupados de estudos clínicos de Fase 2 e 3 nos quais 1543 doentes receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir durante 8 ou 12 semanas.

A proporção de doentes que descontinuou permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1% nos doentes que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas. Nenhum doente a receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas descontinuou permanentemente o tratamento devido a reações adversas.

As reações adversas são indicadas em baixo por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabela 3: Reações adversas ao medicamento identificadas com Vosevi

Frequência	Reação adversa ao medicamento
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	diarreia, náuseas
Frequentes	dor abdominal, diminuição do apetite, vômitos
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Pouco frequentes	erupção cutânea
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Frequentes	mialgia
Pouco frequentes	espasmos musculares
<i>Exames complementares de diagnóstico laboratoriais:</i>	
Frequentes	aumento da bilirrubina total

Descrição das reações adversas selecionadas

Arritmias cardíacas

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir utilizado em associação com outro antivírico de ação direta é utilizado concomitantemente com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

Alterações laboratoriais

Bilirrubina total

Nos ensaios clínicos de Fase 3 observaram-se aumentos na bilirrubina total iguais ou inferiores a 1,5 vezes o limite superior da normalidade em 4% dos doentes sem cirrose e em 10% dos doentes com cirrose compensada devido à inibição do OATP1B1 e OATP1B3 causada pelo voxilaprevir. Os níveis de bilirrubina total diminuíram após a finalização do tratamento com Vosevi.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

As doses mais elevadas documentadas de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir foram, respetivamente, de uma dose única de 1.200 mg, 500 mg e 900 mg. Em estudos em voluntários saudáveis com sofosbuvir e velpatasvir, não se observaram efeitos desfavoráveis nestes níveis de dose e os acontecimentos adversos tiveram uma frequência e gravidade semelhantes aos que foram notificados nos grupos do placebo. As reações adversas mais frequentes nos doentes a receber 900 mg de voxilaprevir foram diarreia (34%), náuseas (17%) e cefaleias (9%).

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Vosevi. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com Vosevi consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. A hemodiálise pode remover eficazmente o metabolito circulante predominante do sofosbuvir, o GS-331007, com uma razão de extração de 53%. É improvável que a hemodiálise resulte numa remoção significativa de velpatasvir ou voxilaprevir, dado que o velpatasvir e o voxilaprevir estão altamente ligados às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico de ação direta, código ATC: **ainda não atribuído**

Mecanismo de ação

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da ARN polimerase NS5B do VHC, ARN-dependente, que é indispensável para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN do VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. Num ensaio bioquímico, o GS-461203 inibiu a atividade polimerase da NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a do VHC. O GS-461203 não é um inibidor das ADN e ARN polimerases humanas, nem é um inibidor da ARN polimerase mitocondrial.

O velpatasvir é um inibidor pan-genotípico do VHC dirigido à proteína NS5A do VHC, que é indispensável para a replicação viral.

O voxilaprevir é um inibidor pan-genotípico da protease NS3/4A do VHC. O voxilaprevir atua como um inibidor reversível, de ligação não-covalente da protease NS3/4A do VHC.

Atividade antivírica

Os valores da concentração efetiva 50% (CE₅₀) de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra replicões de comprimento completo ou quiméricos que codificam sequências da NS5B, NS5A e protease NS3 das estirpes laboratoriais são apresentados na Tabela 4. Os valores da CE₅₀ de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra isolados clínicos são apresentados na Tabela 5.

Tabela 4 Atividade de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra replicões laboratoriais de comprimento completo ou quiméricos

Genótipo dos replicões	CE ₅₀ do sofosbuvir, nM ^a	CE ₅₀ do velpatasvir, nM ^a	CE ₅₀ do voxilaprevir, 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: Não disponível

a. Valor médio de múltiplas experiências de replicões do mesmo laboratório.

b. Para os testes, foram utilizados replicões quiméricos 1b estáveis portadores de genes da NS5B dos genótipos 2b, 5a ou 6a.

c. Dados de várias estirpes de replicões de comprimento completo da NS5A ou replicões quiméricos da NS5A portadores de genes da NS5A de comprimento completo que contêm polimorfismos L31 ou M31.

d. Dados de um replicão quimérico da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.

e. Linhas celulares estáveis que expressam replicões que codificam a luciferase da Renilla.

f. Dados obtidos de replicões transitoriamente transfectados.

Tabela 5: Atividade do sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra replicões transitórias contendo NS5A, NS5B ou protease NS3 de isolados clínicos

Genótipo dos replicões	Replicões de isolados clínicos contendo NS5B		Replicões de isolados clínicos contendo NS5A		Replicões de isolados clínicos contendo protease NS3	
	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do velpatasvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do voxilaprevir, nM (intervalo)
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: Não disponível

A presença de 40% de soro humano não teve qualquer efeito na atividade anti-VHC do sofosbuvir mas diminuiu 13 e 6,8 vezes, respectivamente, a atividade anti-VHC do velpatasvir e voxilaprevir contra replicões do VHC de genótipo 1a.

Resistência

Em cultura de células

Para sofosbuvir, a substituição S282T da NS5B foi selecionada nos replicões do genótipo 1-6, tendo sido associada a uma sensibilidade 2 a 18 vezes inferior ao sofosbuvir.

Para velpatasvir nos replicões do genótipo 1-6, as substituições associadas à resistência selecionadas em 2 ou mais genótipos foram L31I/V e Y93H. A mutagênese sítio-dirigida de variantes associadas à resistência (VARs) da NS5A demonstrou que as substituições que conferem uma redução > 100 vezes na sensibilidade a velpatasvir são M28G, A92K e Y93H/N/R/W no genótipo 1a, A92K no genótipo 1b, C92T e Y93H/N no genótipo 2b, Y93H no genótipo 3 e L31V e P32A/L/Q/R no genótipo 6. Nenhuma VAR individual testada nos genótipos 2a, 4a ou 5a conferiu uma redução > 100 vezes na sensibilidade ao velpatasvir.

Para voxilaprevir nos replicões do genótipo 1-6, as substituições associadas à resistência selecionadas em 2 ou mais genótipos foram Q41H, A156V/T/L e D168E/H/Y. A mutagênese sítio-dirigida de VARs da NS3 conhecidas demonstrou que as substituições que conferem uma redução > 100 vezes na sensibilidade a voxilaprevir são A156V, A156T ou A156L no genótipo 1a, 1b, 2a, 3a e 4. Nenhuma VAR individual testada nos genótipos 2b, 5a ou 6a conferiu uma redução > 100 vezes na sensibilidade ao voxilaprevir.

Para velpatasvir e voxilaprevir, as combinações de VARs demonstraram frequentemente reduções superiores na sensibilidade do que as VARs individuais isoladamente.

Resistência cruzada em cultura celular

O voxilaprevir é ativo *in vitro* contra a maioria das VAR da NS3 que confere resistência aos inibidores da protease NS3/4A de primeira geração. Adicionalmente, o velpatasvir é ativo *in vitro* contra a maioria das VAR da NS5A que confere resistência ao ledipasvir e ao daclatasvir. O sofosbuvir, o velpatasvir e o voxilaprevir foram totalmente ativos contra substituições associadas à resistência a outras classes de AAD com mecanismos de ação diferentes, p. ex., o voxilaprevir foi totalmente ativo contra as VAR do inibidor nucleosídeo (IN) da NS5A e NS5B.

Nos estudos clínicos

Estudos em doentes com experiência a tratamento com AAD

Entre os 263 doentes com experiência a tratamento com inibidor da NS5A tratados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas no POLARIS-1 (ver Tabela 10), 7 dos 263 (3%) doentes (2 com genótipo 1, 4 com genótipo 3 e 1 com genótipo 4) não obtiveram resposta virológica sustentada (RVS12) e qualificaram-se para análise da resistência; 6 apresentaram recidiva e 1 disseminação virológica com dados farmacocinéticos consistentes com falta de adesão ao tratamento. O doente com genótipo 1a e disseminação virológica desenvolveu as VARs L31M e Y93H da NS5A. Um doente com genótipo 4d com recidiva desenvolveu a VAR Y93H da NS5A. Não foram observadas VARs do inibidor nucleosídeo (IN) da NS3, NS5A ou NS5B nos restantes 5 doentes com recidiva.

Entre os 182 doentes com experiência a tratamento AAD tratados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas no POLARIS-4 (ver Tabela 11), 1 dos 182 (1%) doentes apresentou recidiva e qualificou-se para análise da resistência. Não foram observadas VARs do IN da NS3, NS5A ou NS5B neste doente infetado com o genótipo 1a de VHC.

Estudos em doentes sem experiência a tratamento com AAD

No POLARIS-2, no grupo de tratamento a receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver Tabela 12), 21 dos 501 (4%) doentes (16 com genótipo 1, 2 com genótipo 2, 2 com genótipo 4 e 1 com genótipo 5) qualificaram-se para análise da resistência devido a recidiva. Entre estes 21 doentes, 1 doente apresentava vírus com as VARs Q30R e L31M da NS5A no momento da falência. Não foram observadas VARs do IN da NS3 e NS5B nestes 21 doentes no momento da falência. No grupo de tratamento a receber sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, 3 dos 440 (1%) doentes (2 com genótipo 1, 1 com genótipo 4) qualificaram-se para análise da resistência devido a recidiva. Entre estes 3 doentes, 1 (33%) doente apresentava vírus com a VAR Y93N da NS5A no momento da falência. Não foram observadas VARs do IN da NS3 e NS5B nestes 3 doentes.

No POLARIS-3, no grupo de tratamento a receber sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver Tabela 14), 2 dos 110 (2%) doentes (genótipo 3) qualificaram-se para análise da resistência devido a recidiva. Não foram observadas VARs do IN da NS3, NS5A ou NS5B nestes doentes. No grupo de tratamento a receber sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, 2 dos 109 (2%) doentes qualificaram-se para análise da resistência devido a falência virológica. Ambos os doentes apresentavam vírus com VAR Y93H da NS5A no momento da falência. Não foram observadas VARs do IN da NS3 ou NS5B nestes doentes.

Efeito das variantes do VHC associadas a resistência no início do estudo sobre os resultados do tratamento

Estudos em doentes com experiência a tratamento com AAD

Foram realizadas análises para explorar a associação entre as VARs da NS3 e NS5A preexistentes no início do estudo e os resultados do tratamento nos doentes que tinham recebido tratamento prévio com regimes de AAD e que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas no POLARIS-1 e POLARIS-4. Estas são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: RVS12 em doentes com experiência a tratamento com AAD com ou sem VARs da NS3 ou NS5A no início do estudo, por estudo

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 semanas	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Nenhuma VAR da NS3 ou NS5A	98% (42/43)	99% (85/86)
Qualquer VAR da NS3 ou NS5A	97% (199/205)	100% (83/83)
Apenas NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Apenas NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 e NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
VARs não determinadas para NS3 e NS5A ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

a. Doentes com falha de sequenciação do gene da NS3 e/ou NS5A.

A RVS12 foi obtida em 18 de 19 (95%) doentes com VAR do IN da NS5B no início do estudo POLARIS-1, incluindo 2 doentes que apresentavam vírus com VAR S282T do IN da NS5B para além de VARs da NS5A no início do estudo. No POLARIS-4, um total de 14 doentes apresentava vírus com VARs do NI da NS5B no início do estudo e todos obtiveram RVS12.

Estudos em doentes sem experiência a tratamento com AAD

Foram realizadas análises para explorar a associação entre as VARs da NS3 e NS5A preexistentes no início do estudo e os resultados do tratamento nos doentes que não tinham recebido tratamento prévio com regimes de AAD e que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas no POLARIS-2 e POLARIS-3. Estas são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: RVS12 em doentes sem experiência a tratamento com AAD com ou sem VARs da NS3 ou NS5A no início do estudo, por estudo

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8 semanas	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Nenhuma VAR da NS3 ou NS5A	98% (224/229)	98% (80/82)
Qualquer VAR da NS3 ou NS5A	94% (234/250)	100% (23/23)
Apenas NS3	91% (100/110)	100% (2/2)
Apenas NS5A	95% (114/120)	100% (20/20)
NS3 e NS5A	100% (20/20)	100% (1/1)
VARs não determinadas para NS3 e NS5A ^a	100% (19/19)	100% (3/3)

a. Doentes com falha de sequenciação do gene da NS3 e/ou NS5A.

A RVS12 foi obtida em todos os 39 doentes com VARs do IN da NS5B no POLARIS-2, no início do estudo, e em 2 de 3 (67%) doentes no POLARIS-3. A VAR S282T do IN da NS5B não foi detetada em nenhum doente nos estudos POLARIS-2 e POLARIS-3. Entre os doentes com genótipo 1a no POLARIS-2, a RVS12 foi de 87% (53/61) nos doentes com as VARs Q80K/L/R e de 94% (99/105) nos doentes sem as VARs Q80K/L/R.

Eficácia clínica

A eficácia de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) foi avaliada em quatro estudos de Fase 3, dois estudos com doentes com experiência a tratamento com AAD e dois estudos com doentes sem experiência a tratamento com AAD, com infeção pelos genótipos 1 a 6 do VHC sem cirrose ou com cirrose compensada, como resumido na Tabela 8. A Tabela 9 descreve os dados demográficos e as características no início de todos os estudos.

Tabela 8: Estudos realizados com Vosevi

Estudo	População	Braços e duração do estudo (Número de doentes tratados)	Informações adicionais do estudo
POLARIS-1 (aleatorizado, em dupla ocultação)	Doentes com experiência a tratamento com inibidor da NS5A, GT1-6, com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=263) • Placebo 12 semanas (N=152) 	Estudo controlado por placebo no qual os doentes com infeção por GT1 foram aleatorizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX ou placebo durante 12 semanas. Os doentes com infeção por GT2-6 foram inscritos apenas no grupo SOF/VEL/VOX de 12 semanas.
POLARIS-4 (regime aberto)	Doentes com experiência a tratamento com AAD (que não tinham recebido um inibidor da NS5A), GT1-6, com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=182) • SOF/VEL 12 semanas (N=151) 	Os doentes com infeção por GT1-3 foram aleatorizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL durante 12 semanas. Os doentes com infeção por GT4-6 foram inscritos apenas no grupo SOF/VEL/VOX de 12 semanas.
POLARIS-2 (regime aberto)	Doentes sem experiência a tratamento com AAD, GT 1, 2, 4, 5 ou 6, com ou sem cirrose; GT 3 sem cirrose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=501) • SOF/VEL 12 semanas (N=440) 	Os doentes com GT1-4 foram aleatorizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX durante 8 semanas ou SOF/VEL durante 12 semanas. Os doentes com infeção por GT5-6 foram inscritos apenas no grupo SOF/VEL/VOX de 8 semanas.
POLARIS-3 (regime aberto)	Doentes sem experiência a tratamento com AAD, com GT 3 e cirrose	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=110) • SOF/VEL 12 semanas (N=109) 	Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX durante 8 semanas ou SOF/VEL durante 12 semanas.

AAD: antivirico de ação direta; GT: genótipo; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

Tabela 9: Dados demográficos e características dos doentes inscritos nos estudos POLARIS-1, -2, -3 e -4

Distribuição dos doentes	Estudos com doentes com experiência a tratamento com AAD		Estudos com doentes sem experiência a tratamento com AAD	
	POLARIS-1 (n = 415)	POLARIS-4 (n = 333)	POLARIS-2 (n = 941)	POLARIS-3 (n = 219)
Idade (anos) mediana (intervalo)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sexo masculino	77% (321)	77% (257)	52% (492)	72% (157)
<i>Raça</i>				
Negra/Afro-Americana	14% (60)	9% (29)	10% (95)	< 1% (1)
Caucasiana	81% (335)	87% (291)	80% (756)	90% (197)
Hispânica/Latina	6% (25)	8% (27)	9% (84)	8% (17)
<i>Genótipo</i>				
Genótipo 1a	53% (218)	29% (98)	36% (341)	0
Genótipo 1b	18% (76)	14% (46)	13% (122)	0
Genótipo 2	1% (5)	19% (64)	12% (116)	0
Genótipo 3	19% (78)	32% (106)	19% (181)	100% (219)
Genótipo 4	5% (22)	5,7% (19)	13% (120)	0
Genótipo 5	< 1% (1)	0	2% (18)	0
Genótipo 6	2% (8)	0	4% (39)	0
IL28B CC	18% (74)	19% (62)	32% (302)	42% (93)
ARN do VHC ≥ 800.000 UI/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Cirrose compensada	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)
<i>Centro</i>				
EUA	57% (236)	56% (188)	59% (552)	44% (96)
Fora dos EUA	43% (179)	44% (145)	41% (389)	56% (123)

Os valores de ARN do VHC no soro foram determinados durante os estudos clínicos utilizando o teste COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (versão 2.0) com um limite inferior de quantificação (LIQ) de 15 UI por ml. Utilizou-se a resposta virológica sustentada (RVS12), definida como um valor de ARN do VHC inferior ao LIQ às 12 semanas após terminar o tratamento, como critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC.

Ensaio clínico em doentes com experiência a tratamento com AAD

Adultos com experiência a tratamento com inibidor da NS5A (POLARIS-1)

A Tabela 10 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC para o estudo POLARIS-1. O tempo mediano entre a falência de um AAD anterior e a primeira dose de Vosevi para os doentes incluídos no POLARIS-1 foi de 39 semanas (intervalo: 11 a 299 semanas). Nenhum doente no grupo de placebo obteve RVS4.

Tabela 10: RVS12 em doentes com experiência a tratamento com inibidor da NS5A por genótipo de VHC no estudo POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 263)								
	Total (todos os GTs) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Total ^b (n = 150)					
RVS12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>									
Falência virológica sob tratamento ^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
Outros ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genótipo

* Os inibidores da NS5A prévios mais frequentes foram ledipasvir (LDV) (51%), daclatasvir (27%) e ombitasvir (11%).

a. Um doente com genótipo indeterminado obteve RVS12.

b. Quatro doentes apresentavam subtipos do genótipo 1 que não o genótipo 1a ou genótipo 1b; todos os 4 doentes obtiveram RVS12.

c. Os dados farmacocinéticos do doente com falência virológica sob tratamento foram consistentes com falta de adesão ao tratamento.

d. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

e. Outros inclui doentes com dados em falta e doentes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

Adultos com experiência a tratamento que não tinham recebido um inibidor da NS5A (POLARIS-4)

A Tabela 11 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC e os resultados virológicos para o estudo POLARIS-4. O tempo mediano entre a falência de um AAD anterior e a primeira dose de Vosevi ou de sofosbuvir/velpatasvir para os doentes incluídos no POLARIS-4 foi de 76 semanas (intervalo: 10 a 549 semanas).

Tabela 11: RVS12 por genótipo do VHC e resultados virológicos no estudo POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 182)	SOF/VEL 12 semanas (n = 151)
RVS12 global	98% (178/182)	90% (136/151)
Genótipo 1	97% (76/78)	91% (60/66)
Genótipo 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
Genótipo 1b	96% (23/24)	95% (21/22)
Genótipo 2	100% (31/31)	97% (32/33)
Genótipo 3	96% (52/54)	85% (44/52)
Genótipo 4	100% (19/19)	0/0
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>		
Falência virológica sob tratamento ^a	0/182	1% (1/151)
Recidiva ^b	1% (1/182)	9% (14/150)
Outros ^c	2% (3/182)	0/151

a. A maioria (85%) dos doentes tinha falhado anteriormente um regime com sofosbuvir.

b. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

c. Outros inclui doentes com dados em falta e doentes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

Ensaio clínico em doentes sem experiência a tratamento com AAD

Adultos sem experiência a tratamento com AAD com infeção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 do VHC (POLARIS-2)

A Tabela 12 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC e os resultados virológicos para o estudo POLARIS-2.

Tabela 12: RVS12 por genótipo do VHC e resultados virológicos no estudo POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 501)	SOF/VEL 12 semanas (n = 440)
RVS12 global^a	95% (477/501)	98% (432/440)
Genótipo 1 ^b	93% (217/233)	98% (228/232)
Genótipo 1a	92% (155/169)	99% (170/172)
Genótipo 1b	97% (61/63)	97% (57/59)
Genótipo 2	97% (61/63)	100% (53/53)
Genótipo 3	99% (91/92)	97% (86/89)
Genótipo 4	94% (59/63)	98% (56/57)
Genótipo 5	94% (17/18)	0/0
Genótipo 6	100% (30/30)	100% (9/9)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>		
Falência virológica sob tratamento	0/501	0/440
Recidiva ^c	4% (21/498)	1% (3/439)
Outros ^d	1% (3/501)	1% (5/440)

* 23% dos doentes inscritos no POLARIS-2 tinham recebido tratamento prévio com um regime à base de interferão.

a. Dois doentes com genótipo indeterminado no grupo SOF/VEL/VOX obtiveram RVS12.

b. Dois doentes apresentavam subtipos do genótipo 1 que não o genótipo 1a ou genótipo 1b; ambos os doentes obtiveram RVS12.

c. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

d. Outros inclui doentes com dados em falta e doentes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

O tratamento com Vosevi durante 8 semanas no POLARIS-2 não demonstrou não-inferioridade ao tratamento com sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas com uma margem predeterminada de -5%. A diferença na RVS12 deveu-se a uma taxa mais baixa de resposta nos doentes com infeção pelo genótipo 1a e/ou cirrose. Nos doentes com genótipo 1a sem cirrose tratados com Vosevi durante 8 semanas, o resultado foi influenciado pelos seguintes fatores no início do estudo: IMC \geq 30 kg/m², VAR Q80K/L/R, IL28B não CC, ARN do VHC \geq 800.000 UI/ml. A RVS12 foi de 98% entre os doentes com dois ou menos fatores e de 81% entre os doentes com três ou quatro fatores. A Tabela 13 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC, por estado de cirrose, no estudo POLARIS-2.

Tabela 13: RVS12 por genótipo do VHC e resultados virológicos em doentes que receberam Vosevi durante 8 semanas, sem cirrose ou com cirrose, no estudo POLARIS-2

	SOF/VEL/VOX 8 semanas	
	Sem cirrose (411/501)	Com cirrose (90/501)
RVS12 global^a	96% (395/411)	91% (82/90)
Genótipo 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)
Genótipo 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)
Genótipo 1b	98% (52/53)	90% (9/10)
Genótipo 2	96% (47/49)	100% (14/14)
Genótipo 3	99% (90/91)	100% (1/1)
Genótipo 4	96% (51/53)	80% (8/10)
Genótipo 5	94% (16/17)	100% (1/1)
Genótipo 6	100% (27/27)	100% (3/3)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>		
Falência virológica sob tratamento	0/411	0/90
Recidiva ^d	3% (14/409)	8% (7/89)
Outros ^e	< 1% (2/411)	1% (1/90)

a. Dois doentes sem cirrose e com genótipo indeterminado no grupo SOF/VEL/VOX obtiveram RVS12.

b. Um doente sem cirrose apresentava um subtipo do genótipo 1 que não o genótipo 1a ou genótipo 1b; o doente obteve RVS12.

c. A RVS12 é de 89% em doentes com genótipo 1a inscritos em centros dos EUA e de 97% em doentes com genótipo 1a em centros fora dos EUA.

d. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

e. Outros inclui doentes com dados em falta e doentes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

Adultos sem experiência a tratamento com AAD com infeção pelo genótipo 3 do VHC e cirrose compensada (POLARIS-3)

A Tabela 14 apresenta a RVS12 e os resultados virológicos para o estudo POLARIS-3.

Tabela 14: RVS12 e resultados virológicos no estudo POLARIS-3 (genótipo 3 do VHC com cirrose compensada)*

	SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 110)	SOF/VEL 12 semanas (n = 109)
RVS12	96% (106/110)	96% (105/109)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>		
Falência virológica sob tratamento	0/110	1% (1/109)
Recidiva ^a	2% (2/108)	1% (1/107)
Outros ^b	2% (2/110)	2% (2/109)

* 29% dos doentes inscritos no POLARIS-3 tinham recebido tratamento prévio com um regime à base de interferão.

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes com dados em falta e doentes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

Idosos

Estudos clínicos de Vosevi incluíram 189 doentes com idade igual ou superior a 65 anos (17% do número total de doentes nos estudos clínicos de Fase 2 e 3). As taxas de resposta observadas em doentes com idade ≥ 65 anos foram semelhantes às dos doentes com < 65 anos nos grupos de tratamento.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As propriedades farmacocinéticas do sofosbuvir, GS-331007, do velpatasvir e do voxilaprevir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com hepatite C crónica.

Sofosbuvir

Após administração oral de Vosevi, o sofosbuvir foi rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima mediana foi observada 2 horas pós-dose. A concentração plasmática máxima mediana de GS-331007 foi observada 4 horas pós-dose. Com base na análise da farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC, a AUC_{0-24} e a C_{max} médias no estado estacionário para o sofosbuvir ($n = 1.038$) foram de 1.665 ng•h/ml e de 678 ng/ml, respetivamente; a AUC_{0-24} e a C_{max} médias do estado estacionário para o GS-331007 ($n = 1.593$) foram de 12.834 ng•h/ml e de 744 ng/ml, respetivamente. A AUC_{0-24} e a C_{max} do sofosbuvir e do GS-331007 foram semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e doentes com infeção pelo VHC.

Velpatasvir

As concentrações máximas medianas de velpatasvir foram observadas 4 horas pós-dose. Com base na análise da farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC, a AUC_{0-24} e a C_{max} médias no estado estacionário para o velpatasvir ($n = 1.595$) foram de 4.041 ng•h/ml e de 311 ng/ml, respetivamente. Relativamente aos participantes saudáveis ($n = 137$), a AUC_{0-24} e a C_{max} do velpatasvir foram 41% inferiores e 39% inferiores, respetivamente, nos doentes infetados pelo VHC.

Voxilaprevir

As concentrações máximas medianas de voxilaprevir foram observadas 4 horas pós-dose. Com base na análise da farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC, a AUC_{0-24} e a C_{max} médias no estado estacionário para o voxilaprevir ($n = 1.591$) foram de 2.577 ng•h/ml e de 192 ng/ml, respetivamente. Relativamente aos participantes saudáveis ($n = 63$), a AUC_{0-24} e a C_{max} do voxilaprevir foram ambas 260% superiores nos doentes infetados pelo VHC.

Efeito dos alimentos

Quando Vosevi ou a combinação dos respetivos componentes são administrados com alimentos, as AUC_{0-inf} e C_{max} do sofosbuvir foram respetivamente 64% a 144% e 9% a 76% mais altas; as AUC_{0-inf} e C_{max} do velpatasvir foram respetivamente 40% a 166% e 37% a 187% mais altas; e as AUC_{0-inf} e C_{max} do voxilaprevir foram respetivamente 112% a 435% e 147% a 680% mais altas. A AUC_{0-inf} do GS-331007 não sofreu alterações e a C_{max} foi 19% a 35% mais baixa quando Vosevi ou a combinação dos respetivos componentes foram administrados com alimentos.

Distribuição

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 61-65% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 µg/ml a 20 µg/ml. A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] entre sangue e plasma foi aproximadamente de 0,7.

A ligação do velpatasvir às proteínas plasmáticas humanas é de > 99% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 0,09 µg/ml a 1,8 µg/ml. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] entre sangue e plasma variou entre 0,5 e 0,7.

A ligação do voxilaprevir às proteínas plasmáticas humanas é aproximadamente de > 99%. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]voxilaprevir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [¹⁴C] entre sangue e plasma variou entre 0,5 e 0,8.

Biotransformação

O sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo do nucleosídeo trifosfatado GS-461203 farmacologicamente ativo. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da fração éster de carboxilo catalisada pela catepsina A (CatA) humana ou pela carboxilesterase 1 (CES1) e a clivagem do fosforamido pela proteína 1 da tríade de histidinas de ligação a nucleótidos (HINT1), seguida de fosforilação pela via de biossíntese do nucleótido pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do metabolito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC *in vitro*. Após uma dose oral única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, o GS-331007 foi responsável por aproximadamente > 90% de exposição sistêmica total.

O velpatasvir é essencialmente um substrato de CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 com lenta conversão. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, a maioria (> 98%) da radioatividade no plasma era de fármaco original. O velpatasvir mono-hidroxilado e desmetilado foram os metabolitos identificados no plasma humano. O velpatasvir inalterado é a principal espécie presente nas fezes.

O voxilaprevir é essencialmente um substrato de CYP3A4 com lenta conversão. Após uma dose única de 100 mg de [¹⁴C]voxilaprevir, a maioria (aproximadamente 91%) da radioatividade no plasma era de fármaco original. O voxilaprevir hidrolisado e desidrogenado foram os principais metabolitos identificados no plasma humano. O voxilaprevir inalterado é a principal espécie presente nas fezes.

Eliminação

Após uma dose oral única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada, respectivamente, na urina, fezes e ar expirado. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina correspondeu a GS-331007 (78%) enquanto que 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007. As semividas terminais medianas de eliminação do sofosbuvir e do GS-331007 após a administração de Vosevi foram, respectivamente, de 0,5 e 29 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [¹⁴C]-velpatasvir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi de 95%, consistindo aproximadamente em 94% e 0,4%, recuperada, respectivamente, nas fezes e urina. O velpatasvir inalterado foi a principal espécie presente nas fezes, responsável por uma média de 77% da dose administrada, seguida de velpatasvir mono-hidroxilado (5,9%) e de velpatasvir desmetilado (3,0%). Estes dados indicam que a excreção biliar de fármaco original foi uma via de eliminação principal do velpatasvir. A semivida terminal mediana do velpatasvir após a administração de Vosevi foi de aproximadamente 17 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [¹⁴C]-voxilaprevir, a recuperação total média da radioatividade de [¹⁴C] foi de 94%, com toda a radioatividade determinada nas fezes e nenhuma na urina. O voxilaprevir inalterado foi a principal espécie presente nas fezes, responsável por uma média de 40% da dose administrada. Os metabolitos de voxilaprevir também identificados nas fezes incluíram des-[metilciclopropilsulfonamida]-voxilaprevir (22,1%), de formação intestinal, desidro-voxilaprevir (7,5%) e dois metabolitos des-[metilciclopropilsulfonamida]-oxi-voxilaprevir (5,4% e 3,9%). A excreção biliar de fármaco original foi a via de eliminação principal do voxilaprevir. A semivida terminal mediana do voxilaprevir após a administração de Vosevi foi de aproximadamente 33 horas.

Linearidade/não linearidade

As AUCs de sofosbuvir e GS-331007 evoluem de forma quase proporcional à dose no intervalo de dose entre 200 mg e 1200 mg. A AUC de velpatasvir aumenta de forma mais do que proporcional entre 5 mg e 50 mg e de forma menos do que proporcional entre 50 mg e 450 mg, indicando que a absorção do velpatasvir é dependente da solubilidade. A AUC do voxilaprevir (estudada no estado

pós-prandial) aumenta de forma mais do que proporcional no intervalo de dose entre 100 mg e 900 mg.

Potencial para interações medicamentosas de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir *in vitro*

O sofosbuvir, o velpatasvir e o voxilaprevir são substratos dos transportadores de fármacos P-gp e BCRP, enquanto o GS-331007 não é. O voxilaprevir e, em menor grau, o velpatasvir também são substratos de OATP1B1 e OATP1B3. Foi observada *in vitro* uma conversão metabólica lenta de velpatasvir principalmente pelo CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 e de voxilaprevir principalmente pelo CYP3A4.

O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, proteína associada à resistência a múltiplos fármacos 2 (MRP2), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), OATP1B1, OATP1B3 e transportador de catiões orgânicos (OCT) 1 e o GS-331007 não é inibidor de OAT1, OAT3, OCT2 e proteína de extrusão de compostos tóxicos e de múltiplos fármacos (MATE) 1. O sofosbuvir e GS-331007 não são inibidores ou indutores de enzimas CYP ou uridina glucuronosiltransferase (UGT) 1A1.

O velpatasvir é um inibidor dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e OATP2B1 e o seu envolvimento em interações medicamentosas com estes transportadores é principalmente limitado ao processo de absorção. Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, o velpatasvir não é um inibidor dos transportadores hepáticos da BSEP, da proteína cotransportadora sódio/taurocolato (NTCP), OATP1A2 ou OCT1, transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ou MATE1 ou enzimas CYP ou UGT1A1.

O voxilaprevir é um inibidor dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3 e o seu envolvimento em interações medicamentosas com estes transportadores é principalmente limitado ao processo de absorção. Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, o voxilaprevir não é um inibidor dos transportadores hepáticos do OCT1, de transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3 ou MATE1 ou enzimas CYP ou UGT1A1.

Farmacocinética em populações especiais

Raça e sexo

Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à raça ou sexo com o sofosbuvir, o GS-331007, o velpatasvir ou o voxilaprevir.

Idosos

A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC revelou que no intervalo etário analisado (18 a 85 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao sofosbuvir, ao GS-331007, ao velpatasvir ou ao voxilaprevir. Nos 13 doentes com idade entre os 75 e os 84 anos com dados de farmacocinética disponíveis, a exposição média ao voxilaprevir foi 93% superior à exposição média observada nos doentes com idade entre os 18 e 64 anos.

Compromisso renal

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes VHC-negativos com compromisso renal ligeiro ($\text{VFGe} \geq 50$ e < 80 ml/min/1,73 m²), moderado ($\text{VFGe} \geq 30$ e < 50 ml/min/1,73 m²), grave ($\text{VFGe} < 30$ ml/min/1,73 m²) e em doentes com doença renal terminal necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação a doentes com função renal normal ($\text{VFGe} > 80$ ml/min/1,73 m²), a $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ do sofosbuvir estava respetivamente 61%, 107% e 171% mais elevada no compromisso renal ligeiro, moderado e grave, enquanto que a $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ do GS-331007 estava respetivamente 55%, 88% e 451% mais elevada. Em doentes com doença renal terminal, a $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ do sofosbuvir foi 28% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em comparação com 60% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise, respetivamente. A $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ do GS-331007 em doentes com doença renal terminal, aos quais se administrou sofosbuvir 1 hora antes ou 1 hora após a hemodiálise, foi respetivamente, pelo menos 10 vezes e 20 vezes mais elevada. O GS-331007 é removido eficazmente por hemodiálise

com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada (ver secção 4.2).

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes VHC-negativos com compromisso renal grave (VFG_e < 30 ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault). Em relação a indivíduos com função renal normal, a AUC_{inf} do velpatasvir foi 50% superior em indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

A farmacocinética do voxilaprevir foi estudada com uma dose única de 100 mg de voxilaprevir em doentes VHC-negativos com compromisso renal grave (VFG_e < 30 ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault). Em relação a indivíduos com função renal normal, a AUC_{inf} do voxilaprevir foi 71% superior em indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a AUC₀₋₂₄ do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada em doentes com compromisso hepático moderado e grave, enquanto a AUC₀₋₂₄ do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo Classe A de CPT) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com a administração de uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes VHC negativos com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). A exposição plasmática total ao velpatasvir (AUC_{inf}) foi semelhante em doentes com compromisso hepático moderado ou grave ou indivíduos de controlo com função hepática normal. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo Classe A de CPT) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao velpatasvir.

A farmacocinética do voxilaprevir foi estudada com a administração de uma dose única de 100 mg de voxilaprevir em doentes VHC-negativos com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a AUC_{inf} do voxilaprevir foi respetivamente 299% e 500% mais elevada em doentes com compromisso hepático moderado e grave, respetivamente. A fração não ligada de voxilaprevir foi aproximadamente 2 vezes superior em doentes com compromisso hepático grave em comparação com doentes com compromisso hepático moderado ou com função hepática normal. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que os doentes com cirrose (Classe A de CPT) apresentaram uma exposição 73% mais elevada ao voxilaprevir do que os doentes sem cirrose (ver secção 4.2).

Peso corporal

O peso corporal não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir de acordo com uma análise farmacocinética populacional.

População pediátrica

A farmacocinética de Vosevi em doentes pediátricos não foi estabelecida (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Sofosbuvir

O sofosbuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*. Não se observaram efeitos teratogénicos nos estudos da toxicidade do desenvolvimento de ratos e coelhos com o sofosbuvir. O sofosbuvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento da descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato.

O sofosbuvir não foi carcinogénico nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratinhos e ratos com exposições a GS-331007 até 17 e 10 vezes superiores, respetivamente, à exposição humana.

Velpatasvir

O velpatasvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*.

O velpatasvir não foi carcinogénico no estudo de 26 semanas em ratinhos transgénicos com exposições até 67 vezes superiores à exposição humana. O estudo da carcinogenicidade em ratos está em curso.

O velpatasvir não teve efeitos adversos no acasalamento e fertilidade. Não se observaram efeitos teratogénicos nos estudos de toxicidade do desenvolvimento de ratinhos e ratos com o velpatasvir a exposições de AUC de aproximadamente 23 e 4 vezes superiores, respetivamente, que a exposição humana na dose clínica recomendada. No entanto, foi indicado um possível efeito teratogénico em coelhos, nos quais foi observado um aumento no total de malformações viscerais nos animais expostos em exposições de AUC até 0,5 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O velpatasvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento da descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato em exposições de AUC aproximadamente 3 vezes superiores à exposição humana, na dose clínica recomendada.

Voxilaprevir

O voxilaprevir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade do voxilaprevir.

O voxilaprevir não teve efeitos adversos no acasalamento e fertilidade. Não se observaram efeitos teratogénicos nos estudos de toxicidade do desenvolvimento de ratos e coelhos com o voxilaprevir a exposições de AUC de aproximadamente 141 e 4 vezes superiores, respetivamente, que a exposição humana na dose clínica recomendada. O voxilaprevir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento da descendência no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato em exposições de AUC aproximadamente 238 vezes superiores à exposição humana, na dose clínica recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Sílica anidra coloidal
Copovidona
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina

Revestimento por película

Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 28 comprimidos revestidos por película com um tampão de poliéster e excicante de sílica gel.

Apresentação: embalagem exterior contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1223/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: DD mês AAAA

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<u>Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS):</u> Para avaliação da recidiva de carcinoma hepatocelular associada ao Vosevi, o Titular da AIM deve realizar um estudo de segurança prospetivo e submeter os respetivos resultados, com dados obtidos de uma coorte com um grupo bem-definido de doentes, de acordo com um protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido até:	2º Trimestre de 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir e 100 mg de voxilaprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consulte o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1223/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vosevi [apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos revestidos por película sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Vosevi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vosevi
3. Como tomar Vosevi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vosevi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vosevi e para que é utilizado

Vosevi é um medicamento que contém as substâncias ativas sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir num único comprimido. É administrado a adultos com idade igual ou superior a 18 anos para tratar uma infeção viral crónica (prolongada) do fígado designada por hepatite C.

As substâncias ativas presentes neste medicamento atuam em conjunto bloqueando três proteínas diferentes que o vírus da hepatite C necessita para crescer e reproduzir-se, fazendo com que a infeção seja eliminada do organismo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vosevi

Não tome Vosevi

- **Se tem alergia** ao sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

→ Se estas situações forem aplicáveis a si, **não tome Vosevi e informe imediatamente o seu médico.**

- **Se estiver a tomar presentemente qualquer um dos seguintes medicamentos:**

- **rifampicina** e **rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
- **hipericão** (*Hypericum perforatum* – um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão);
- **carbamazepina**, **fenobarbital** e **fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
- **rosuvastatina** (um medicamento utilizado para tratar níveis elevados de colesterol no sangue e diminuir o risco de determinados acontecimentos cardíacos);

- **dabigatrano** (um medicamento utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos);
- medicamentos contendo **etinilestradiol**, incluindo muitos contraceptivos.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se:

- **tem problemas de fígado** que não a hepatite C, por exemplo
 - **se tem** uma infecção atual ou anterior pelo vírus da **hepatite B**, porque o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente;
 - **se tiver feito um transplante de fígado**
- **está a receber um tratamento para infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH)**, porque o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vosevi se:

- toma atualmente, ou tomou nos últimos meses, o medicamento amiodarona para o tratamento de frequências cardíacas irregulares (o seu médico pode considerar tratamentos alternativos no caso de ter tomado este medicamento).

Informe o seu médico imediatamente se estiver a tomar quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- falta de ar
- tonturas
- palpitações
- desmaio

Análises ao sangue

O seu médico fará análises ao seu sangue antes, durante e depois do seu tratamento com Vosevi. Isto para que:

- O seu médico possa decidir se deverá tomar Vosevi e durante quanto tempo;
- O seu médico possa confirmar que o seu tratamento funcionou e que já não tem o vírus da hepatite C.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A utilização de Vosevi em crianças e adolescentes não foi ainda estudada.

Outros medicamentos e Vosevi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Alguns medicamentos não podem ser tomados com Vosevi. Tomar Vosevi com algum dos seguintes medicamentos pode impedir os seus medicamentos de atuarem devidamente ou pode agravar efeitos secundários:

- **rifampicina** e **rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
- **hipericão** (*Hypericum perforatum* –um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão);
- **carbamazepina**, **fenobarbital** e **fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
- **rosuvastatina** (um medicamento utilizado para tratar níveis elevados de colesterol no sangue e diminuir o risco de determinados acontecimentos cardíacos);
- **dabigatrano** (um medicamento utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos);
- medicamentos contendo **etinilestradiol**, incluindo muitos contraceptivos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos abaixo:

- **amiodarona**, utilizada para o tratamento de frequências cardíacas irregulares;
- **rifapentina** (um antibiótico utilizado para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
- **oxcarbazepina** (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
- **tenofovir disoproxil fumarato**, ou qualquer medicamento contendo tenofovir disoproxil fumarato, utilizado para tratar a infeção pelo VIH;
- **atazanavir, efavirenz** ou **lopinavir**, utilizados para tratar a infeção pelo VIH;
- **digoxina**, utilizada para tratar doenças cardíacas;
- **modafinil**, utilizado para tratar perturbações do sono;
- **pravastatina** ou **outras estatinas**, utilizadas para tratar níveis elevados de colesterol ;
- **ciclosporina**, utilizada para suprimir o sistema imunitário.

A toma de Vosevi com qualquer um destes medicamentos pode impedir que os seus medicamentos atuem corretamente ou pode agravar quaisquer efeitos secundários. O seu médico pode ter de lhe dar um medicamento diferente ou ter de ajustar a dose do medicamento que está a tomar. Esta alteração pode ser feita ao Vosevi ou a qualquer outro medicamento que esteja a tomar.

- **Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico** se tomar medicamentos utilizados para tratar **úlceras de estômago, azia ou refluxo de ácido**, uma vez que estes podem reduzir a quantidade de velpatasvir no seu sangue. Estes medicamentos incluem:
 - antiácidos (tais como hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio ou carbonato de cálcio). Estes devem ser tomados pelo menos 4 horas antes ou 4 horas depois de Vosevi;
 - inibidores da bomba de prótons (tais como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol). Se precisar de doses elevadas destes medicamentos, o seu médico pode em vez disso dar-lhe um medicamento diferente ou ajustar a dose do medicamento que está a tomar;
 - antagonistas dos recetores H₂ (tais como famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina). Se precisar de doses elevadas destes medicamentos, o seu médico pode em vez disso dar-lhe um medicamento diferente ou ajustar a dose do medicamento que está a tomar.

Estes medicamentos podem diminuir a quantidade de Vosevi no seu sangue. Se estiver a tomar um destes medicamentos, o seu médico dar-lhe-á um medicamento diferente para úlceras de estômago, azia ou refluxo de ácido, ou aconselhá-lo-á sobre como e quando tomar esse medicamento.

- **Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico** se tomar **varfarina ou outros medicamentos semelhantes** designados por antagonistas da vitamina K e utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida, se está a amamentar ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Vosevi não é recomendado durante a gravidez. Desconhecem-se quais são os efeitos de Vosevi durante a gravidez.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Vosevi. Algumas das substâncias ativas de Vosevi podem passar para o leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Vosevi não deve afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Vosevi contém lactose.

- **Informe o seu médico se é intolerante à lactose ou intolerante a outros açúcares.** Vosevi contém lactose mono-hidratada. Se é intolerante à lactose, ou se lhe foi dito que tem uma intolerância a outros açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Vosevi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

A dose recomendada é de **um comprimido uma vez por dia, durante 8 ou 12 semanas.**

Engula o comprimido inteiro com alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido porque este tem um sabor muito amargo.

Problemas dos rins

Informe o seu médico se tiver **problemas dos rins** ou se estiver a fazer **diálise renal**, pois Vosevi não foi completamente testado em doentes com problemas graves dos rins.

Problemas do fígado

Vosevi não deve ser utilizado se tiver problemas moderados ou graves do fígado.

Se estiver a tomar um antiácido, tome-o, pelo menos, 4 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois de Vosevi.

Se vomitar após tomar Vosevi, tal pode afetar a quantidade de Vosevi no seu sangue. Isto pode fazer com que Vosevi não atue tão bem.

- Se vomitar **menos de 4 horas após** tomar Vosevi, tome outro comprimido.
- Se vomitar **mais de 4 horas após** tomar Vosevi, não necessita tomar outro comprimido até à hora prevista para tomar o próximo comprimido.

Se tomar mais Vosevi do que deveria

Se tomar acidentalmente mais do que a dose recomendada de Vosevi pode apresentar um maior risco de efeitos secundários com este medicamento (*ver secção 4 Efeitos secundários possíveis*).

Contacte imediatamente o seu médico ou os serviços de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento. Leve consigo o frasco de comprimidos para que possa descrever facilmente o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Vosevi

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento.

Caso se esqueça de tomar uma dose, tente lembrar-se quanto tempo decorreu desde que tomou pela última vez Vosevi:

- **Se se aperceber nas 18 horas** após a hora a que habitualmente toma Vosevi, deve tomar o comprimido logo que lhe for possível. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- **Se forem 18 horas ou mais** após a hora a que habitualmente toma Vosevi, aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses muito próximas).

Não pare de tomar Vosevi

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. É muito importante que termine o ciclo completo de tratamento para dar ao medicamento toda a possibilidade de tratar a sua infeção pelo vírus da hepatite C.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes

(Podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- dores de cabeça
- diarreia
- sensação de enjojo (náuseas)

Efeitos secundários frequentes

(Podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de estômago
- diminuição do apetite
- vômitos
- dor muscular (mialgia)
- alteração num teste laboratorial da função hepática (bilirrubina total)

Efeitos secundários pouco frequentes

(Podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- espasmos musculares
- erupção cutânea

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vosevi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vosevi

- **As substâncias ativas são** o sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir e 100 mg de voxilaprevir.

- **Os outros componentes são**

Núcleo do comprimido:

Sílica anidra coloidal, copovidona, croscarmelose sódica, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina

Revestimento por película:

Óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Vosevi e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são comprimidos bege, em forma de cápsula, gravados com “GSI” num lado do comprimido e com “3” no outro lado do comprimido. O comprimido tem 20 mm de comprimento e 10 mm de largura.

Os comprimidos são embalados em frascos de plástico com fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém um excicante de sílica gel (agente de secagem) que tem de ser mantido no frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O excicante de sílica gel encontra-se numa bolsa ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Está disponível a seguinte apresentação:

- embalagem exterior contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Reino Unido

Fabricante

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences International Ltd.

Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.