

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vosevi è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, HCV) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose raccomandata di Vosevi è una compressa per via orale una volta al giorno, da assumersi con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

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

Tabella 1: Durate raccomandate del trattamento con Vosevi per tutti i genotipi di HCV

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

DAA: agente antivirale ad azione diretta

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

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose di Vosevi e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la compressa appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale.

Se viene dimenticata una dose di Vosevi e ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva di Vosevi all'orario abituale. Ai pazienti deve essere raccomandato di non assumere una dose doppia di Vosevi.

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

Anziani

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

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose di Vosevi. La sicurezza e l'efficacia di Vosevi non è stata valutata nei pazienti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che richiede emodialisi (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vosevi nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando sofosbuvir, usato in associazione con un altro DAA, è stato impiegato in associazione ad amiodarone, con o senza altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca. Il meccanismo non è stato stabilito.

La co-somministrazione di amiodarone è stato limitato mediante lo sviluppo clinico di sofosbuvir più DAA. I casi possono avere esito fatale, pertanto, nei pazienti trattati con Vosevi, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessaria la co-somministrazione di amiodarone, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia con Vosevi. I pazienti identificati come ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati ininterrottamente per 48 ore, in un contesto clinico adeguato.

A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Vosevi.

Tutti i pazienti trattati con Vosevi in associazione ad amiodarone, con o senza altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca, devono anche essere avvertiti dei potenziali sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Co-infezione da HCV/HBV

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

Compromissione epatica

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

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

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

Uso con induttori moderati di P-gp e CYP

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

Uso con inibitori potenti di OATP1B

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

Uso con determinati regimi antiretrovirali per HIV

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

Eccipienti

Vosevi contiene lattosio. Di conseguenza, i pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Interazioni farmacocinetiche

Potenziale effetto di Vosevi su altri medicinali

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

Potenziale effetto di altri medicinali su Vosevi

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

Medicinali che possono ridurre l'esposizione plasmatica di Vosevi

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

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

Medicinali che possono aumentare l'esposizione plasmatica di Vosevi

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

Interazioni farmacodinamiche

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

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

Pazienti trattati con medicinali contenenti etinilestradiolo

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

Interazioni tra Vosevi e altri medicinali

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

Tabella 2: Interazioni tra Vosevi e altri medicinali

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|---|--|------------------|-----|------------------|--|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ | | | | | |
| <i>Antiacidi</i> | | | | | |
| Ad es. idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Si raccomanda di lasciar trascorrere 4 ore tra la somministrazione dell'antiacido e la somministrazione di Vosevi. |
| <i>Antagonisti del recettore H₂</i> | | | | | |
| Famotidina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) ^c Famotidina somministrata contemporaneamente a Vosevi Cimetidina ^d Nizatidina ^d Ranitidina ^d (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH) | <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | Gli antagonisti dei recettori H ₂ possono essere somministrati contemporaneamente o a distanza da Vosevi ad una dose non superiore a quella paragonabile a 40 mg di famotidina due volte al giorno. |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | | |
| Famotidina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) ^c Famotidina somministrata 12 ore prima di Vosevi (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH) | <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | | |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------|--|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Inibitori della pompa protonica | | | | | |
| Omeprazolo (20 mg una volta al giorno) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) ^c Omeprazolo somministrato 2 ore prima di Vosevi Lansoprazolo ^d Rabeprazolo ^d Pantoprazolo ^d Esomeprazolo ^d (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH) | <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir | ↓ 0,77 (0,65; 0,91) | ↓ 0,73 (0,67; 0,79) | | Gli inibitori della pompa protonica possono essere somministrati con Vosevi ad una dose non superiore a quella paragonabile a 20 mg di omeprazolo. |
| | Velpatasvir | ↓ 0,43 (0,38; 0,49) | ↓ 0,46 (0,41; 0,52) | | |
| | Voxilaprevir | ↓ 0,76 (0,69; 0,85) | ↔ | | |
| Omeprazolo (20 mg una volta al giorno) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) ^c Omeprazolo somministrato 4 ore dopo Vosevi (La solubilità di velpatasvir diminuisce con l'aumento del pH) | <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↓ 0,49 (0,43; 0,55) | ↓ 0,49 (0,43; 0,55) | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | | |
| ANTIARITMICI | | | | | |
| Amiodarone | Interazione non studiata. Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, voxilaprevir, velpatasvir e sofosbuvir non noto. | | | | Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di co-somministrazione di questo medicinale con Vosevi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). |
| Digossina | Interazione studiata solo con velpatasvir. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir | | | | La co-somministrazione di Vosevi con digossina può aumentare la concentrazione di digossina. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina. |
| Digossina (dose singola da 0,25 mg) ^e + velpatasvir (dose singola da 100 mg) (Inibizione della P-gp) | Effetto sull'esposizione a velpatasvir-non studiato <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir <i>Effetto osservato:</i> Digossina | | | | |
| | | ↑ 1,88 (1,71; 2,08) | ↑ 1,34 (1,13; 1,60) | | |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| ANTICOAGULANTI | | | | | |
| Dabigatran etexilato (dose singola da 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg) ^f (Inibizione della P-gp) | Effetto sulle concentrazioni di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir non studiato <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Vosevi è controindicato con dabigatran etexilato (vedere paragrafo 4.3). |
| | <i>Effetto osservato:</i> Dabigatran | ↑ 2,87 (2,61; 3,15) | ↑ 2,61 (2,41; 2,82) | | |
| Edoxaban (Inibizione di OATP1B1) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Edoxaban (metabolita attivo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | La co-somministrazione di Vosevi con edoxaban non è raccomandata. Nel caso in cui l'uso di un inibitore diretto del fattore Xa fosse considerato necessario, è possibile prendere in considerazione apixaban o rivaroxaban. |
| Antagonisti della vitamina K (Alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Vosevi). | Interazione non studiata. | | | | Si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR in caso di co-somministrazione di Vosevi sia co-somministrato durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. |
| ANTICONVULSIVANTI | | | | | |
| Fenitoina Fenobarbital (Induzione di P-gp e CYP) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Vosevi è controindicato con fenobarbital e fenitoina (vedere paragrafo 4.3). |
| Carbamazepina (Induzione di P-gp e CYP) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Vosevi è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3). |
| ANTIFUNGINI | | | | | |
| Ketoconazolo (Inibizione di P-gp e CYP3A) | Interazione studiata solo con velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o ketoconazolo. |
| Ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) + velpatasvir (dose singola da 100 mg) ^f Itraconazolo ^d Posaconazolo ^d Isavuconazolo ^d (Inibizione di P-gp e CYP3A) | Effetto sull'esposizione a ketoconazolo non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ketoconazolo <i>Effetto osservato:</i> Velpatasvir | | | | |
| | | ↑ 1,29 (1,02; 1,64) | ↑ 1,71 (1,35; 2,18) | | |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|--|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------|---|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Voriconazolo (Inibizione del CYP3A) | Interazione studiata solo con voxilaprevir. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o voriconazolo. |
| Voriconazolo (200 mg due volte al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg) ^f | <i>Effetto osservato:</i> Voxilaprevir | ↔ | ↑ 1,84 (1,66; 2,03) | | |
| ANTIMICOBATTERICI | | | | | |
| Rifampicina (dose singola) (Inibizione di OATP1B) | Interazione studiata solo con velpatasvir e voxilaprevir. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir | | | | Vosevi è controindicato con rifampicina (vedere paragrafo 4.3). |
| Rifampicina (dose singola da 600 mg) + velpatasvir (dose singola da 100 mg) ^f | <i>Effetto osservato:</i> Velpatasvir | ↑ 1,28 (1,05; 1,56) | ↑ 1,46 (1,17; 1,83) | | |
| Rifampicina (dose singola da 600 mg) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg) ^f | Voxilaprevir | ↑ 11,10 (8,23; 14,98) | ↑ 7,91 (6,20; 10,09) | | |
| Rifampicina (dose multipla) (Induzione di P-gp e CYP) | Effetto sull'esposizione a rifampicina non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Rifampicina | | | | |
| Rifampicina (600 mg una volta al giorno) + sofosbuvir (dose singola da 400 mg) ^f | <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir | ↓ 0,23 (0,19; 0,29) | ↓ 0,28 (0,24; 0,32) | | |
| Rifampicina (600 mg una volta al giorno) + velpatasvir (dose singola da 100 mg) ^f | Velpatasvir | ↓ 0,29 (0,23; 0,37) | ↓ 0,18 (0,15; 0,22) | | |
| Rifampicina (600 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg) ^f | Voxilaprevir | ↔ | ↓ 0,27 (0,23; 0,31) | | |
| Rifabutina Rifapentina (Induzione di P-gp e CYP) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Vosevi è controindicato con rifabutina (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di Vosevi con rifapentina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|---|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA TRANSCRITTASI INVERSA | | | | | |
| Tenofovir disoproxil fumarato (Inibizione di P-gp) | Vosevi ha mostrato di aumentare l'esposizione di tenofovir (inibizione di P-gp). L'aumento dell'esposizione di tenofovir (AUC e C _{max}) è stata di circa il 40% durante il trattamento concomitante con Vosevi e darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina. I pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato in associazione a Vosevi devono essere monitorati per reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil fumarato. Per le raccomandazioni sul monitoraggio renale, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato (vedere paragrafo 4.4). | | | | |
| Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (600/200/300 mg/una volta al giorno) ^g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{f,h} (Induzione dei CYP) | Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↓ Voxilaprevir | | | | La co-somministrazione di Vosevi ed efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| | <i>Effetto osservato:</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 alafenamide (200/25/25 mg/una volta al giorno) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno) ^f | <i>Effetto osservato:</i> Rilpivirina | ↔ | ↔ | ↔ | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide. |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI DELL'HIV | | | | | |
| Atazanavir potenziato con ritonavir (dose singola da 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg) ^f (Inibizione di OATP1B, P-gp e CYP3A) | Effetto sull'esposizione ad atazanavir e ritonavir non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir | | | | Si prevede che la co-somministrazione di Vosevi con atazanavir determini un aumento della concentrazione di voxilaprevir. La co-somministrazione di Vosevi con regimi contenenti atazanavir non è raccomandata. |
| | <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir | ↑ 1,29 (1,09; 1,52) | ↑ 1,40 (1,25, 1,57) | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,29 (1,07; 1,56) | ↑ 1,93 (1,58; 2,36) | | |
| | Voxilaprevir | ↑ 4,42 (3,65; 5,35) | ↑ 4,31 (3,76; 4,93) | | |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| Darunavir potenziato con ritonavir (800 + 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno) ^k + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno) ^f (Inibizione di OATP1B, P-gp e CYP3A) | <i>Effetto osservato:</i> Darunavir | ↔ | ↔ | ↓ 0,66 (0,58; 0,74) | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi, darunavir (potenziato con ritonavir) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. |
| | Ritonavir | ↑ 1,60 (1,47; 1,75) | ↑ 1,45 (1,35; 1,57) | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↓ 0,70 (0,62; 0,78) | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Voxilaprevir | ↑ 1,72 (1,51; 1,97) | ↑ 2,43 (2,15; 2,75) | ↑ 4,00 (3,44; 4,65) | |
| Lopinavir (Inibizione di OATP1B) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir | | | | La co-somministrazione di Vosevi con regimi contenenti lopinavir non è raccomandata. |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| AGENTI ANTIVIRALI HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI | | | | | |
| Raltegravir (400 mg due volte al giorno) ^l + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg una volta al giorno) ^k + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^{f,h} | Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Voxilaprevir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. |
| | <i>Effetto osservato:</i> Raltegravir | ↔ | ↔ | ↓ 0,79 (0,42; 1,48) | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (150/150/200 /10 mg una volta al giorno) ^m + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno) ^f (Inibizione di OATP1B, P-gp/BCRP e CYP3A) | <i>Effetto osservato:</i> Elvitegravir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato. |
| | Cobicistat | ↔ | ↔ | ↑ 1,32 (1,17; 1,49) | |
| | Tenofovir | ↔ | ↑ 1,50 (1,44; 1,58) | ↑ 3,50 (3,01; 4,07) | |
| | Sofosbuvir | ↓ 0,79 (0,68; 0,92) | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,27 (1,09; 1,48) | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↔ | ↔ | ↑ 1,46 (1,30; 1,64) | |
| Dolutegravir (50 mg una volta al giorno) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una volta al giorno) ^h | Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Voxilaprevir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o dolutegravir. |
| | <i>Effetto osservato:</i> Dolutegravir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↔ | | |
| | Velpatasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| INTEGRATORI A BASE DI ERBE | | | | | |
| Iperico (Induzione di P-gp e CYP) | Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | Vosevi è controindicato con (vedere paragrafo 4.3). |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|--|--|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI | | | | | |
| Rosuvastatina | Effetto su sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Vosevi è controindicato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.3). |
| Rosuvastatina (dose singola da 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg una volta al giorno) ^f (Inibizione di OATP1B e BCRP) | <i>Effetto osservato:</i> Rosuvastatina | ↑ 18,9 (16,2; 22,0) | ↑ 7,4 (6,7; 8,2) | | |
| Pravastatina | Effetto su sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir non studiato. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Pravastatina ad una dose non superiore a 40 mg può essere somministrata con Vosevi. |
| Pravastatina (dose singola da 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose singola da 400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (dose singola da 100 mg una volta al giorno) ^f (Inibizione di OATP1B) | <i>Effetto osservato:</i> Pravastatina | ↑ 1,89 (1,53; 2,34) | ↑ 2,16 (1,79; 2,60) | | |
| Altre statine (Inibizione di OATP1B) | Effetto su atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina e simvastatina non studiato. | | | | Non possono essere escluse interazioni con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. La co-somministrazione con Vosevi non è raccomandata. |
| ANALGESICI NARCOTICI | | | | | |
| Metadone | Interazione studiata solo con sofosbuvir <i>Effetto atteso:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o metadone. |
| Metadone (Terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die]) + sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) ^f | <i>Effetto osservato:</i> R-metadone | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | S-metadone | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Sofosbuvir | ↔ | ↑ 1.30 (1.00; 1,69) | | |

| Medicinali per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) ^{a,b} | | | | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Vosevi |
|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------|---|
| | Attivo | C _{max} | AUC | C _{min} | |
| IMMUNOSOPPRESSORI | | | | | |
| Ciclosporina (dose singola da 600 mg) ^f + sofosbuvir (dose singola da 400 mg) ^e (Inibizione di OATP1B o P-gp o BCRP) | Effetto osservato: Ciclosporina | ↔ | ↔ | | La co-somministrazione di Vosevi con ciclosporina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| | Sofosbuvir | ↑ 2,54 (1,87; 3,45) | ↑ 4,53 (3,26; 6,30) | | |
| Ciclosporina (dose singola da 600 mg) ^e + velpatasvir (dose singola da 100 mg) ^f | Ciclosporina | ↔ | ↓ 0,88 (0,78; 1,0) | | |
| | Velpatasvir | ↑ 1,56 (1,22; 2,01) | ↑ 2,03 (1,51; 2,71) | | |
| Ciclosporina (dose singola da 600 mg) ^e + voxilaprevir (dose singola da 100 mg) ^f | Ciclosporina | ↔ | ↔ | | |
| | Voxilaprevir | ↑ 19,0 (14,1; 25,6) | ↑ 9,4 (7,4; 12,0) | | |
| Tacrolimus | Effetto sull'esposizione a velpatasvir o voxilaprevir non studiato. Effetto atteso: ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir | | | | Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Vosevi o tacrolimus. |
| Tacrolimus (dose singola da 5 mg) ^e + sofosbuvir (dose singola da 400 mg) ^f | Effetto osservato: Tacrolimus | ↓ 0,73 (0,59; 0,90) | ↑ 1,09 (0,84; 1,40) | | |
| | Sofosbuvir | ↓ 0,97 (0,65; 1,43) | ↑ 1,13 (0,81; 1,57) | | |
| CONTRACCETTIVI ORALI | | | | | |
| Norgestimato/etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/etinil estradiolo 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una volta al giorno) + voxilaprevir (100 mg una volta al giorno) ^f | Effetto osservato: Norelgestromina | ↔ | ↔ | ↔ | La somministrazione di Vosevi con medicinali contenenti etinilestradiolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3). È necessario prendere in considerazione l'utilizzo di metodi contraccettivi alternativi (ad es., contraccezione con solo progestinico o metodi non ormonali). |
| | Norgestrel | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | Etinil estradiolo | ↔ | ↔ | ↔ | |
| STIMOLANTI | | | | | |
| Modafinil (Induzione di P-gp e CYP) | Interazione non studiata. Effetto atteso: ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir | | | | La co-somministrazione di Vosevi con modafinil non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |

a. Rapporto medio (IC 90%) della farmacocinetica dei medicinali co-somministrati con uno o entrambi i medicinali sperimentali. Nessun effetto = 1,00.

b. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti su volontari sani.

- c. Assenza di interazione farmacocinetica inferiore al 70%.
- d. Si tratta di medicinali compresi in una classe in cui si possono prevedere interazioni simili.
- e. Limite di bioequivalenza/equivalenza all'80-125%.
- f. Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 70-143%.
- g. Somministrato come associazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.
- h. Somministrato come associazione a dose fissa di sofosbuvir e velpatasvir.
- i. Somministrato come associazione a dose fissa di emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamide.
- k. Somministrato come associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.
- l. Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 50-200%.
- m. Somministrato come associazione a dose fissa di elvitegravir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

Voxilaprevir

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione di sicurezza di Vosevi si basa sui dati derivanti da studi clinici di fase 2 e 3 in cui 1.543 pazienti hanno ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir per 8 o 12 settimane.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata pari a 0,1% per i pazienti che ricevevano sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane. Nessuno dei pazienti che ricevevano sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 12 settimane ha interrotto definitivamente il trattamento a causa delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco rilevate con Vosevi

| Frequenza | Reazione avversa al farmaco |
|---|---|
| <i>Patologie del sistema nervoso:</i> | |
| Molto comune | cefalea |
| <i>Patologie gastrointestinali:</i> | |
| Molto comune | diarrea, nausea |
| Comune | dolore addominale, appetito ridotto, vomito |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i> | |
| Non comune | eruzione cutanea |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i> | |
| Comune | mialgia |
| Non comune | spasmo muscolare |
| <i>Esami diagnostici di laboratorio:</i> | |
| Comune | aumento della bilirubina totale |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando sofosbuvir, usato in associazione con un altro antivirale ad azione diretta, viene usato in associazione ad amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Anomalie delle analisi di laboratorio

Bilirubina totale

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

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

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Vosevi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per rilevare evidenze di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Vosevi consiste in misure di supporto generali, inclusi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo il principale metabolita circolante di sofosbuvir, GS-331007, con una percentuale di estrazione del 53%. È improbabile che l'emodialisi abbia come effetto una rimozione significativa di velpatasvir o voxilaprevir, poiché velpatasvir e voxilaprevir sono altamente legati alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale ad azione diretta, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

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

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

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

Attività antivirale

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

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

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

ND: Non disponibile.

a. Valore medio da esperimenti multipli sullo stesso replicone di laboratorio.

b. Sono stati usati per il test repliconi chimerici stabili 1b portatori di geni NS5B dai genotipi 2b, 5a o 6a.

c. Dati da vari ceppi di repliconi interi NS5A o repliconi chimerici NS5A portatori di geni NS5A interi che contengono i polimorfismi L31 o M31.

d. Dati da un replicone chimerico NS5A portatore di amminoacidi 9-184 di NS5A.

e. Linee cellulari stabili che esprimono repliconi che codificano per la luciferasi Renilla.

f. Dati ottenuti da repliconi con trasfezione transiente.

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

| Genotipo del replicone | Repliconi contenenti NS5B da isolati clinici | | Repliconi contenenti NS5A da isolati clinici | | Repliconi contenenti proteasi NS3 da isolati clinici | |
|------------------------|--|--|--|---|--|--|
| | Numero di isolati clinici | EC ₅₀ mediana di sofosbuvir, nM (range) | Numero di isolati clinici | EC ₅₀ mediana di velpatasvir, nM (range) | Numero di isolati clinici | EC ₅₀ mediana di voxilaprevir, nM (range) |
| 1a | 67 | 62 (29-128) | 23 | 0,019 (0,011-0,078) | 58 | 0,59 (0,14-19,16) |
| 1b | 29 | 102 (45-170) | 34 | 0,012 (0,005-0,500) | 29 | 0,50 (0,19-2,87) |
| 2a | 1 | 28 | 8 | 0,011 (0,006-0,364) | 18 | 2,8 (1,78-6,72) |
| 2b | 14 | 30 (14-81) | 16 | 0,002 (0,0003-0,007) | 43 | 2,1 (0,92-8,3) |
| 3a | 106 | 81 (24-181) | 38 | 0,005 (0,002-1,871) | 32 | 6,3 (1,3-21,48) |
| 4a | ND | ND | 5 | 0,002 (0,001-0,004) | 58 | 0,52 (0,12-1,7) |
| 4d | ND | ND | 10 | 0,007 (0,004-0,011) | 11 | 0,85 (0,41-1,1) |
| 4r | ND | ND | 7 | 0,003 (0,002-0,006) | 1 | 1,15 ND |
| 5a | ND | ND | 42 | 0,005 (0,001-0,019) | 16 | 1,8 (0,87-5,63) |
| 6a | ND | ND | 26 | 0,007 (0,0005-0,113) | 15 | 2,7 (0,23-7,35) |
| 6e | ND | ND | 15 | 0,024 (0,005-0,433) | 12 | 0,2 (0,12-0,43) |

ND: Non disponibile.

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

Resistenza

In colture cellulari

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

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

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

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

Resistenza crociata in colture cellulari

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

In studi clinici

Studi in pazienti precedentemente trattati con DAA

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

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

Studi in pazienti naïve ai DAA

Nel gruppo di trattamento che ha ricevuto sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per 8 settimane nello studio POLARIS-2 (vedere Tabella 12), un totale di 21 pazienti su 501 (4%, di cui 16 con genotipo 1, 2 con genotipo 2, 2 con genotipo 4 e 1 con genotipo 5) è stato selezionato per l'analisi della resistenza a causa di una recidiva. Di questi 21 pazienti, 1 aveva un virus con RAV dell'NS5A Q30R e L31M emergenti al momento del fallimento virologico. In questi 21 pazienti non è emersa alcuna RAV dell'NI NS3 e NS5B 1 al momento del fallimento virologico. Nel gruppo di trattamento che ha

ricevuto sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane, 3 dei 440 (1%) pazienti (due con genotipo 1, uno con genotipo 4) sono stati selezionati per l'analisi della resistenza a causa di una recidiva. Di questi tre pazienti, 1 paziente (33%) aveva un virus con RAV dell'NS5A Y93N emergente al momento del fallimento virologico. Nessuna RAV dell'NI NS5B ed NS3 è emersa in questi 3 pazienti.

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

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

Studi in pazienti precedentemente trattati con DAA

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

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

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

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

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

Studi in pazienti naïve ai DAA

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

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

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

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

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

Efficacia clinica

L'efficacia di Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) è stata valutata in quattro studi di fase 3, due studi condotti su pazienti precedentemente trattati con DAA e due studi su pazienti naïve ai DAA, con infezione da HCV di genotipo da 1 a 6 senza cirrosi o con cirrosi compensata, come riassunto nella Tabella 8. I dati demografici e le caratteristiche al basale relativi a tutti gli studi sono riportati nel dettaglio nella Tabella 9.

Tabella 8: Studi condotti con Vosevi

| Studio | Popolazione | Bracci e durata dello studio (Numero di pazienti trattati) | Ulteriori dettagli sullo studio |
|---|---|--|--|
| POLARIS-1 (randomizzato in doppio cieco) | Pazienti precedentemente trattati con inibitori dell'NS5A, GT1-6, con o senza cirrosi | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX per 12 settimane (N=263) • Placebo per 12 settimane (N=152) | Studio controllato con placebo nel quale i pazienti con infezione di GT1 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX o un placebo per 12 settimane. I pazienti con infezione di GT2-6 sono stati arruolati solo nel gruppo che avrebbe ricevuto SOF/VEL/VOX per 12 settimane. |
| POLARIS-4 (in aperto) | Pazienti precedentemente trattati con DAA (che non avevano ricevuto un inibitore dell'NS5A), GT1-6, con o senza cirrosi | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX per 12 settimane (N=182) • SOF/VEL per 12 settimane (N=151) | I pazienti con infezione di GT1-3 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX o SOF/VEL per 12 settimane. I pazienti con infezione di GT4-6 sono stati arruolati solo nel gruppo che avrebbe ricevuto SOF/VEL/VOX per 12 settimane. |
| POLARIS-2 (in aperto) | Pazienti naïve ai DAA, GT 1, 2, 4, 5 o 6, con o senza cirrosi GT 3 senza cirrosi | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX per 8 settimane (N=501) • SOF/VEL per 12 settimane (N=440) | I pazienti con GT1-4 sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX per 8 settimane o SOF/VEL per 12 settimane. I pazienti con infezione di GT5-6 sono stati arruolati solo nel gruppo che avrebbe ricevuto SOF/VEL/VOX per 8 settimane. |
| POLARIS-3 (in aperto) | Pazienti naïve ai DAA con GT 3 e cirrosi | <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX per 8 settimane (N=110) • SOF/VEL per 12 settimane (N=109) | I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere SOF/VEL/VOX per 8 settimane o SOF/VEL per 12 settimane. |

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

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

| Caratteristiche dei pazienti | Studi con pazienti precedentemente trattati con DAA | | Studi con pazienti naïve ai DAA | |
|-------------------------------|---|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| | POLARIS-1 (n=415) | POLARIS-4 (n=333) | POLARIS-2 (n=941) | POLARIS-3 (n=219) |
| Età media in anni (range) | 59 (27-84) | 58 (24-85) | 55 (18-82) | 56 (25-75) |
| Sesso maschile | 77% (321) | 77% (257) | 52% (492) | 72% (157) |
| <i>Etnia</i> | | | | |
| Nera/afroamericana | 14% (60) | 9% (29) | 10% (95) | < 1% (1) |
| Bianca | 81% (335) | 87% (291) | 80% (756) | 90% (197) |
| Ispanica/latina | 6% (25) | 8% (27) | 9% (84) | 8% (17) |
| <i>Genotipo</i> | | | | |
| Genotipo 1a | 53% (218) | 29% (98) | 36% (341) | 0 |
| Genotipo 1b | 18% (76) | 14% (46) | 13% (122) | 0 |
| Genotipo 2 | 1% (5) | 19% (64) | 12% (116) | 0 |
| Genotipo 3 | 19% (78) | 32% (106) | 19% (181) | 100% (219) |
| Genotipo 4 | 5% (22) | 5,7% (19) | 13% (120) | 0 |
| Genotipo 5 | < 1% (1) | 0 | 2% (18) | 0 |
| Genotipo 6 | 2% (8) | 0 | 4% (39) | 0 |
| IL28B CC | 18% (74) | 19% (62) | 32% (302) | 42% (93) |
| HCV RNA \geq 800.000 IU/ml | 74% (306) | 75% (249) | 69% (648) | 69% (151) |
| Cirrosi compensata | 41% (172) | 46% (153) | 18% (174) | 100% (219) |
| <i>Luogo</i> | | | | |
| negli Stati Uniti | 57% (236) | 56% (188) | 59% (552) | 44% (96) |
| al di fuori degli Stati Uniti | 43% (179) | 44% (145) | 41% (389) | 56% (123) |

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

Studi clinici in pazienti precedentemente trattati con DAA

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

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

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

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

GT = genotipo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a. La maggior parte (85%) dei pazienti era stata precedentemente trattata, senza successo, con un regime a base di sofosbuvir.

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

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

Studi clinici in pazienti naïve ai DAA

Adulti naïve ai DAA con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (POLARIS-2)

La Tabella 12 presenta la SVR12 per genotipo dell'HCV e i risultati virologici per lo studio POLARIS-2.

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

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

* Il 23% dei pazienti arruolati in POLARIS-2 era stato trattato in precedenza con un regime a base di interferone.

a. Due pazienti con genotipo indeterminato nel gruppo SOF/VEL/VOX hanno raggiunto la SVR12.

b. Due pazienti presentavano sottotipi del genotipo 1 diversi da 1° e 1b; entrambi hanno raggiunto la SVR12.

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

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

Il trattamento con Vosevi per 8 settimane nello studio POLARIS-2 non ha mostrato una non inferiorità rispetto al trattamento con sofosbuvir/velpatasvir per 12 settimane con un margine predefinito del -5%. La differenza nella SVR12 è stata dovuta al tasso di risposta inferiore nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 1a e/o cirrosi. Nei pazienti con genotipo 1a senza cirrosi trattati con Vosevi per 8 settimane, l'esito è stato influenzato dai seguenti fattori basali: IMC ≥ 30 kg/m², RAV Q80K/L/R, IL28B non-CC, HCV RNA ≥ 800.000 UI/ml. L'SVR12 era del 98% tra i pazienti con due o meno fattori e dell'81% tra i pazienti con tre o quattro fattori. La Tabella 13 presenta la SVR12 per genotipo dell'HCV e stato della cirrosi per lo studio POLARIS-2.

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

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

a. Due pazienti senza cirrosi con genotipo indeterminato nel gruppo SOF/VEL/VOX hanno raggiunto la SVR12.

b. Un paziente senza cirrosi presentava sottotipi del genotipo 1 diversi da 1a o 1b; il paziente ha raggiunto la SVR12.

c. La SVR12 è dell'89% nei pazienti con genotipo 1a arruolati in centri statunitensi e del 97% nei pazienti con genotipo 1a arruolati in centri al di fuori degli Stati Uniti.

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

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

Adulti naïve ai DAA con infezione da HCV di genotipo 3 e cirrosi compensate (POLARIS-3)

La tabella 14 presenta la SVR12 e i risultati virologici per lo studio POLARIS-3.

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

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

* Il 29% dei pazienti arruolati in POLARIS-3 era stato trattato in precedenza con un regime a base di interferone.

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

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatite C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Sofosbuvir

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

Velpatasvir

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

Voxilaprevir

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

Effetti dell'assunzione di cibo

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

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

Eliminazione

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

Dopo una singola dose orale da 100 mg di [¹⁴C]-velpatasvir, il recupero totale medio della [¹⁴C]-radioattività è stato del 95%, di cui il 94% e lo 0,4%, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. Velpatasvir immodificato era la specie principale presente nelle feci e costituiva in media il 77% della dose somministrata, seguito da velpatasvir monoidrossilato (5,9%) e da velpatasvir desmetilato (3,0%). Questi dati indicano che l'eliminazione biliare del medicinale immodificato era la via principale di eliminazione di velpatasvir. L'emivita terminale mediana di velpatasvir in seguito a somministrazione di Vosevi era di circa 17 ore.

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

Linearità/Non linearità

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

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

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

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

Velpatasvir è un inibitore della P-gp, di BCRP, di OATP1B1, di OATP1B3 e di OATP2B1 e il suo coinvolgimento nelle interazioni tra farmaci con questi trasportatori è limitato principalmente al processo di assorbimento. In concentrazioni clinicamente rilevanti, velpatasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici (BSEP), del polipeptide co-trasportatore del sodio taurocolato (NTCP), di

OATP1A2, di OCT1, dei trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 e MATE1, del CYP o degli enzimi (UGT) 1A1.

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

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Etnia e sesso

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

Anziani

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

Compromissione renale

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti HCV negativi con compromissione renale lieve ($eGFR \geq 50$ e < 80 ml/min/1,73 m²), moderata ($eGFR \geq 30$ e < 50 ml/min/1,73 m²) e severa ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir. Rispetto ai pazienti con funzione renale normale ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²), l' AUC_{0-inf} di sofosbuvir è aumentata del 61%, del 107% e del 171%, rispettivamente in caso di compromissione renale lieve, moderata e severa, mentre l' AUC_{0-inf} di GS-331007 è aumentata del 55%, dell'88% e del 451%. Nei pazienti con ESRD, l' AUC_{0-inf} di sofosbuvir è aumentata del 28% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora prima dell'emodialisi ed è aumentata del 60% quando è stato somministrato 1 ora dopo l'emodialisi, rispettivamente. L' AUC_{0-inf} di GS-331007 nei pazienti con ESRD ai quali è stato somministrato sofosbuvir 1 ora prima o 1 ora dopo l'emodialisi è aumentata di almeno 10 volte e 20 volte, rispettivamente. GS-331007 viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa il 53%. Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di velpatasvir è stata studiata con una dose singola da 100 mg di velpatasvir in pazienti HCV negativi con compromissione renale severa ($eGFR < 30$ ml/min secondo Cockcroft-Gault). Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l' AUC_{inf} di velpatasvir era aumentata del 50% nei soggetti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di voxilaprevir è stata studiata con una dose singola da 100 mg di voxilaprevir in pazienti HCV negativi con compromissione renale severa ($eGFR < 30$ ml/min secondo Cockcroft-Gault). Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l' AUC_{inf} di voxilaprevir era aumentata del 71% nei soggetti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

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

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

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

Peso corporeo

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Vosevi nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

Velpatasvir non si è dimostrato cancerogeno nello studio di 26 settimane condotto su topi transgenici a esposizioni fino a 67 volte più alte di quella umana. È attualmente in corso uno studio di cancerogenicità sui ratti.

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

sviluppo della prole del ratto nello studio pre e post natale a esposizioni AUC circa 3 volte più alte dell'esposizione umana alla dose clinica raccomandata.

Voxilaprevir

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

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità su voxilaprevir.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice anidra colloidale
Copolidone
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Regno Unito

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

EU/1/17/1223/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2017

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