

▼ 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  
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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 mono-hidratada).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sofosbuvir, 50 mg de velpatasvir e 50 mg de voxilaprevir.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 55 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos revestidos 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.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película bege, em forma ovalada, com dimensões de 8 mm x 15 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “SVV” 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 doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 30 kg (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 em doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 30 kg é de um comprimido de 400 mg/100 mg/100 mg ou dois comprimidos de 200 mg/50 mg/50 mg, tomado(s) 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 em doentes com idade igual ou superior a 12 anos e que pesam, pelo menos, 30 kg**

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 antivírico 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(s) comprimido(s) 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 uma dose 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.

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e doença renal em fase terminal (DRFT) necessitando de hemodiálise. Vosevi não foi estudado em doentes com DRFT necessitando de diálise. Vosevi pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secção 4.4, 4.8, 5.1 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 com menos de 12 anos de idade e que pesam menos de 30 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s) 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., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) (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**

### Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos potencialmente fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona. A bradicardia ocorreu geralmente dentro de horas a dias, mas foram observados casos de aparecimento mais tardio, a maioria dos quais até 2 semanas após o início do tratamento para o VHC.

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 sujeitos a monitorização cardíaca em contexto hospitalar durante as primeiras 48 horas após a coadministração, após a qual deve ser instituída monitorização diária da frequência cardíaca em regime ambulatorio ou de automonitorização, pelo menos durante as 2 primeiras semanas de tratamento.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização cardíaca tal como descrito acima 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 estejam a utilizar concomitantemente ou tenham utilizado recentemente amiodarona, devem ser 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 renal

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e DRFT necessitando de hemodiálise. Vosevi pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

### 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 e/ou indutores moderados do CYP (p. ex., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina ou rifapentina) 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.

### Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com AAD, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com AAD devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com AAD.

### Excipientes

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou má absorção 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 e/ou indutores fortes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) 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 e/ou indutores moderados do CYP (p. ex., efavirenz, modafinil, oxcarbazepina ou rifapentina) 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*).

#### Impacto da terapêutica com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

A farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado (p. ex., agentes imunossuppressores, tais como os inibidores da calcineurina) pode ser afetada por alterações na função hepática durante a terapêutica com AAD, relacionadas com a depuração do VHC.

#### 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%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO</b>					
<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.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Famotidina administrada simultaneamente com Vosevi  Cimetidina <sup>d</sup> Nizatidina <sup>d</sup> Ranitidina <sup>d</sup>  (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<i>Observado:</i>				Os antagonistas dos recetores H <sub>2</sub> podem ser administrados simultaneamente ou alternados com Vosevi numa dose que não exceda doses comparáveis a 40 mg de famotidina duas vezes por dia.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  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%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>					
Omeprazol (20 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado 2 horas antes de Vosevi  Lansoprazol <sup>d</sup> Rabeprazol <sup>d</sup> Pantoprazol <sup>d</sup> Esomeprazol <sup>d</sup>  (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<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)	↔		
Omeprazol (20 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado 4 horas após Vosevi  (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
Amiodarona	Efeito sobre as concentrações de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.				A coadministração de amiodarona com um regime contendo sofosbuvir pode causar bradicardia sintomática grave. 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).
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) <sup>e</sup> + 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)		



Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
Dabigatrano etexilato (dose única de 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) <sup>f</sup> (Inibição da P-gp)	Efeito nas concentrações de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Observado:</i> Dabigatrano				Vosevi é contraindicado com dabigatrano 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.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>					
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).
Carbamazepina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Observado:</i> Sofosbuvir				Vosevi é contraindicado com carbamazepina (ver secção 4.3).
	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)			
<b>ANTIFÚNGICOS</b>					
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) <sup>f</sup>  Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup> (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)			

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
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) <sup>f</sup>	<i>Observado:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
Rifampicina (dose única) (Inibição do OATPIB)	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) <sup>f</sup>	<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) <sup>f</sup>	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) <sup>f</sup>	<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) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir <i>Observado:</i> Sofosbuvir				Vosevi é contraindicado com rifabutina (ver secção 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				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%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>					
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 <sub>max</sub> ) 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) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>f, h</sup>  (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) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) <sup>f</sup>	<i>Observado:</i> Rilpivirina	↔	↔	↔	Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	
<b>ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH</b>					
Atazanavir potenciado com ritonavir (dose única de 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) <sup>f</sup>  (Inibição do OATP1B, P-gp e CYP3A)	Efeito sobre a exposição a atazanavir e ritonavir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				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.
	<i>Observado:</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)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>Darunavir</b> potenciado com ritonavir (800 + 100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) <sup>f</sup>  (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)	
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.
<b>ANTIVÍRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg duas vezes por dia) <sup>k</sup> + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200/300 mg uma vez por dia) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>f, h</sup>	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	↔	↔	↔	
<b>Elvitegravir/</b> cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg uma vez por dia) <sup>l</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) <sup>f</sup>  (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%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) <sup>h</sup>	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	↔	↔	↔	
<b>SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS</b>					
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).
<b>INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE</b>					
Atorvastatina	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				A atorvastatina pode ser administrada com Vosevi numa dose que não exceda 20 mg de atorvastatina.
Atorvastatina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia)	<i>Observado:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		
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) <sup>f</sup>  (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) <sup>f</sup>  (Inibição do OATP1B)	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Outras estatinas  (Inibição do OATP1B)	Efeito na 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.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
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) <sup>f</sup>	<i>Observado:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>					
Ciclosporina (dose única de 600 mg) <sup>f</sup> + sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>e</sup>  (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) <sup>e</sup> + velpatasvir (dose única de 100 mg) <sup>f</sup>	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) <sup>e</sup> + voxilaprevir (dose única de 100 mg) <sup>f</sup>	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 no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de tacrolímus.
Tacrolímus (dose única de 5 mg) <sup>e</sup> + sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>f</sup>	<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)		
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>					
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) <sup>f</sup>	<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	↔	↔	↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) <sup>a,b</sup>				Recomendação respeitante à coadministração com Vosevi
	Ativo	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ESTIMULANTES</b>					
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).

- 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.
- Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.
- Ausência de ligações de interação farmacocinética 70%.
- Estes são medicamentos dentro de uma classe na qual se podem prever interações semelhantes.
- Limites de equivalência/bioequivalência 80-125%.
- Ausência de ligações de interação farmacocinética 70-143%.
- Administrado como associação de dose fixa de efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF.
- Administrado como associação de dose fixa de sofosbuvir e velpatasvir.
- Administrado como associação de dose fixa de emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamida.
- Administrado como associação de dose fixa de emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato.
- Ausência de ligações de interação farmacocinética 50-200%.
- 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 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

Em ensaios clínicos de Fase 2 e 3, 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 nos estudos clínicos principais de Fase 2 e 3.

#### Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas de Vosevi baseia-se em dados de segurança de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização. Todas as reações adversas estão indicadas na Tabela 3. As reações adversas estão a seguir indicadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) ou muito raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 3: Reações adversas ao medicamento identificadas com Vosevi**

<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa ao medicamento</b>
<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>	
Frequentes	erupção cutânea
Pouco frequentes	angioedema <sup>a</sup>
<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

a. Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo sofosbuvir/velpatasvir.

#### População pediátrica

A avaliação da segurança de Vosevi em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos é baseada em dados de 21 doentes sem experiência a tratamento com AAD com infeção pelo genótipo 1, 2, 3 ou 4 do VHC (sem cirrose) que foram tratados com Vosevi durante 8 semanas num ensaio clínico de fase 2 em regime aberto (estudo 1175). As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em estudos clínicos de Vosevi em adultos.



## Descrição das reações adversas selecionadas

### *Arritmias cardíacas*

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

### *Afeções dos tecidos cutâneos*

Frequência desconhecida: síndrome de Stevens-Johnson

## 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.

## Doentes com compromisso renal

A segurança de sofosbuvir numa associação de dose fixa com ledipasvir ou velpatasvir foi estudada em 154 doentes com DRFT necessitando de diálise (Estudo 4062 e Estudo 4063). Neste cenário, a exposição ao metabolito do sofosbuvir, GS-331007, está aumentada 20 vezes, excedendo os níveis para os quais foram observadas reações adversas em ensaios pré-clínicos. Neste conjunto limitado de dados de segurança clínica, a taxa de acontecimentos adversos e mortes não estava claramente elevada em relação ao que é de esperar em doentes com DRFT.

## 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:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)*

*ou através dos seguintes contactos:*

*Direção de Gestão do Risco de Medicamentos*

*Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53*

*1749-004 Lisboa*

*Tel: +351 21 798 73 73*

*Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)*

*E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)*

## **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 adultos 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: Antivíricos para uso sistémico; Antivíricos de ação direta, código ATC: **J05AP56**

#### 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% (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> do sofosbuvir, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> do velpatasvir, nM <sup>a</sup>	CE <sub>50</sub> do voxilaprevir, nM <sup>a</sup>
1a	40	0,014	3,9 <sup>e</sup>
1b	110	0,016	3,3 <sup>e</sup>
2a	50	0,005-0,016 <sup>c</sup>	3,7-4,5 <sup>e</sup>
2b	15 <sup>b</sup>	0,002-0,006 <sup>c</sup>	1,8-6,6 <sup>f</sup>
3a	50	0,004	6,1 <sup>f</sup>
4a	40	0,009	2,9 <sup>e</sup>
4d	33	0,004	3,2 <sup>e</sup>
5a	15 <sup>b</sup>	0,021-0,054 <sup>d</sup>	1,9 <sup>f</sup>
6a	14-25 <sup>b</sup>	0,006-0,009	3,0-4,0 <sup>e</sup>
6e	ND	0,130 <sup>d</sup>	0,33 <sup>f</sup>
6n	ND	ND	2,9 <sup>f</sup>

ND: Não disponível

- Valor médio de múltiplas experiências de replicões do mesmo laboratório.
- Para os testes, foram utilizados replicões quiméricos 1b estáveis portadores de genes da NS5B dos genótipos 2b, 5a ou 6a.
- 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.
- Dados de um replicão quimérico da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.
- Linhas celulares estáveis que expressam replicões que codificam a luciferase da Renilla.

f. Dados obtidos de replicções transitoriamente transfectados.

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

Genótipo dos replicções	Replicções de isolados clínicos contendo NS5B		Replicções de isolados clínicos contendo NS5A		Replicções de isolados clínicos contendo protease NS3	
	Número de isolados clínicos	CE <sub>50</sub> mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE <sub>50</sub> mediana do velpatasvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE <sub>50</sub> 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 replicções do VHC de genótipo 1a.

### Resistência

#### *Em cultura de células*

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

Para velpatasvir nos replicções 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 replicções 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 adultos 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 adultos 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 adultos 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 <sup>a</sup>	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 adultos 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 <sup>a</sup>	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 adultos 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.

#### *Estudos em doentes pediátricos*

Foram obtidas as sequências da NS3, NS5A e NS5B no início do estudo para 21 doentes pediátricos com mais de 12 e menos de 18 anos de idade que não tinham sido tratados previamente com regimes de AAD num estudo de fase 2. Entre os 21 doentes, foram detetadas VARs do IN da NS3, NS5A e/ou NS5B em 1, 10 e 3 doentes, respetivamente. Após o tratamento com Vosevi durante 8 semanas, a RVS12 foi alcançada em todos os 21 doentes, incluindo os doentes que tinham VARs do IN da NS3, NS5A e/ou NS5B.

#### Eficácia clínica

A eficácia de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) foi avaliada em quatro estudos de Fase 3 em adultos, 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"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=263)</li> <li>• Placebo 12 semanas (N=152)</li> </ul>	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"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=182)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=151)</li> </ul>	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"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=501)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=440)</li> </ul>	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"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=110)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=109)</li> </ul>	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**

	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)
Distribuição dos doentes				
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 $\geq$ 800.000 UI/ml	74% (306)	75% (249)	69% (648)	69% (151)
Cirrose compensada	41% (172)	46% (153)	18% (174)	100% (219)

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)
<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) <sup>a</sup> (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 <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup>	< 1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recidiva <sup>d</sup>	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Outros <sup>e</sup>	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**

	<b>SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 182)</b>	<b>SOF/VEL 12 semanas (n = 151)</b>
<b>RVS12 global</b>	<b>98% (178/182)</b>	<b>90% (136/151)</b>
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 <sup>a</sup>	0/182	1% (1/151)
Recidiva <sup>b</sup>	1% (1/182)	9% (14/150)
Outros <sup>c</sup>	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\***

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 501)</b>	<b>SOF/VEL 12 semanas (n = 440)</b>
<b>RVS12 global<sup>a</sup></b>	<b>95% (477/501)</b>	<b>98% (432/440)</b>
Genótipo 1 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	4% (21/498)	1% (3/439)
Outros <sup>d</sup>	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/m<sup>2</sup>, 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)
<b>RVS12 global<sup>a</sup></b>	<b>96% (395/411)</b>	<b>91% (82/90)</b>
Genótipo 1 <sup>b</sup>	94% (162/172)	90% (55/61)
Genótipo 1a	92% (109/118) <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	3% (14/409)	8% (7/89)
Outros <sup>e</sup>	< 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 <sup>a</sup>	2% (2/108)	1% (1/107)
Outros <sup>b</sup>	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.

*Adultos anteriormente tratados com regimes contendo sofosbuvir/velpatasvir*

Vosevi foi avaliado durante 12 semanas em doentes que tinham sido anteriormente tratados com um regime contendo sofosbuvir/velpatasvir. A mediana do tempo até reinício do tratamento foi de 414 dias (intervalo: 198-1.271). Dos 31 doentes incluídos, 74% (23/31) eram do sexo masculino, 81% (25/31) eram caucasianos, 71% (22/31) tinham um índice de massa corporal no início do estudo < 30 kg/m<sup>2</sup>, 48% (15/31) tinham cirrose compensada, 58% (18/31) tinham recebido anteriormente sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir e 42% (13/31) tinham recebido anteriormente sofosbuvir e velpatasvir. A maioria dos doentes tinha infeção por VHC de genótipo 1 (61% (19/31) [1a, 48% (15/31); 1b, 13% (4/31)]) ou genótipo 3 (26% (8/31)). A taxa de RVS12 global foi de 100% (31/31).

### *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  $\geq 65$  anos foram semelhantes às dos doentes com  $< 65$  anos nos grupos de tratamento.

### *População pediátrica*

A eficácia de 8 semanas de tratamento com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir em doentes pediátricos infetados pelo VHC com idade igual ou superior a 12 anos foi avaliada num ensaio clínico de fase 2 em regime aberto (Estudo 1175) em 21 doentes sem experiência a tratamento com AAD.

Dos 21 doentes tratados, a idade mediana era de 14 anos (intervalo: 12-16); 62% dos doentes eram do sexo feminino; 76% eram caucasianos, 5% eram negros, 10% eram asiáticos e 10% eram hispânicos/latinos. O peso médio era de 54 kg (intervalo: 38-86 kg); o índice de massa corporal médio era de 20,5 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 17-32 kg/m<sup>2</sup>); e 52% tinham níveis de ARN de VHC no início do estudo  $\geq 800\ 000$  UI/ml. As proporções de doentes com VHC do genótipo 1, 2, 3 e 4 eram de 29%, 19%, 43% e 10%; e nenhum doente tinha cirrose conhecida. A maioria dos doentes (76%) tinham sido infetados através de transmissão vertical. A taxa de RVS12 foi de 100% no total.

## **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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-24</sub> e a C<sub>max</sub> 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<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> do sofosbuvir foram respetivamente 64% a 144% e 9% a 76% mais altas; as AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> do velpatasvir foram respetivamente 40% a 166% e 37% a 187% mais altas; e as AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>max</sub> do voxilaprevir foram respetivamente 112% a 435% e 147% a 680% mais altas. A AUC<sub>0-inf</sub> do GS-331007 não sofreu alterações e a C<sub>max</sub> 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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C]-velpatasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C]voxilaprevir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [<sup>14</sup>C] 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, a recuperação total média da radioatividade de [<sup>14</sup>C] foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada, respetivamente, 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, respetivamente, de 0,5 e 29 horas.

Após uma dose oral única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, a recuperação total média da radioatividade de [<sup>14</sup>C] foi de 95%, consistindo aproximadamente em 94% e 0,4%, recuperada, respetivamente, 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 [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir, a recuperação total média da radioatividade de [<sup>14</sup>C] 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 cátions 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*

É fornecido na Tabela 15 um resumo do efeito de vários graus de compromisso renal (CR) na exposição aos componentes de Vosevi comparativamente a indivíduos com função renal normal, tal como descrito no texto a seguir.

**Tabela 15: Efeito de vários graus de compromisso renal nas exposições (AUC) ao sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir comparativamente a indivíduos com função renal normal**

	Indivíduos VHC-negativos				Indivíduos infetados por VHC		
	CR ligeiro (TFGe $\geq 50$ e $< 80$ ml/min/ $1,73m^2$ )	CR moderado (TFGe $\geq 30$ e $< 50$ ml/min/ $1,73m^2$ )	CR grave (TFGe $< 30$ ml/min/ $1,73m^2$ )	DRFT necessitando de diálise		CR grave (TFGe $< 30$ ml/min/ $1,73m^2$ )	DRFT necessitando de diálise
				Administrado 1 h antes da diálise	Administrado 1 h após a diálise		
Sofosbuvir	1,6 x↑	2,1 x↑	2,7 x↑	1,3 x↑	1,6 x↑	~2 x↑	1,8 x↑
GS-331007	1,6 x↑	1,9 x↑	5,5 x↑	$\geq 10$ x↑	$\geq 20$ x↑	~7 x↑	18 x↑
Velpatasvir	-	-	1,5 x↑	-	-	-	1,4 x↑
Voxilaprevir	-	-	1,7 x↑	-	-	-	-

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal ligeiro (TFGe  $\geq 50$  e  $< 80$  ml/min/ $1,73 m^2$ ), moderado (TFGe  $\geq 30$  e  $< 50$  ml/min/ $1,73 m^2$ ), grave (TFGe  $< 30$  ml/min/ $1,73 m^2$ ) e em doentes com DRFT necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, em relação a doentes com função renal normal (TFGe  $> 80$  ml/min/ $1,73 m^2$ ). 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.

Em doentes adultos infetados por VHC com compromisso renal grave tratados com 200 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) ou 400 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) durante 24 semanas ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n=18) durante 12 semanas, a farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 foi consistente com a observada em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave.

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault). O voxilaprevir não é eliminado por via renal.

Adicionalmente, a farmacocinética do voxilaprevir foi estudada com uma dose única de 100 mg de voxilaprevir em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault). A farmacocinética do voxilaprevir não foi estudada em indivíduos com DRFT necessitando de diálise (ver secção 4.2).

A farmacocinética do sofosbuvir, do GS-331007 e do velpatasvir foi estudada em doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise tratados com 400/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir uma vez por dia durante 12 semanas e comparada com doentes sem compromisso renal nos ensaios de Fase 2/3 de sofosbuvir/velpatasvir.

Embora as exposições da associação de dose fixa de sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir não tenham sido avaliadas diretamente em doentes adultos infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise após a administração de Vosevi, é de esperar que as exposições ao sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir sejam semelhantes às observadas após a administração de 400/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir a doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise.

### *Compromisso hepático*

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes adultos infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a  $AUC_{0-24}$  do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada em doentes com compromisso hepático moderado e grave, enquanto a  $AUC_{0-24}$  do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes adultos 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 adultos 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 adultos 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 adultos 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 adultos 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*

Em adultos, 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*

As exposições a sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos que receberam doses diárias orais uma vez por dia de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg foram similares às dos adultos.

A farmacocinética de Vosevi em doentes pediátricos com idade inferior a 12 anos e que pesam menos de 30 kg 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 cromossômica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*.

O velpatasvir não foi carcinogénico nos estudos de carcinogenicidade de 26 semanas em ratinhos transgênicos e de 2 anos em ratos com exposições até 67 e 5 vezes superiores, respetivamente, à exposição humana.

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 cromossômica 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 (E468)  
Lactose mono-hidratada  
Estearato de magnésio  
Celulose microcristalina (E460)

## Revestimento por película

Óxido de ferro preto (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Macrogol (E1521)  
Álcool polivinílico (E1203)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

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

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

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

Data da primeira autorização: 26 julho 2017



## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2021

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