República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3051-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000127-18-7

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000127-18-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. en representación de GILEAD SCIENCES IRELAND UC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 19/04/2018 12:12:04 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF - 19/04/2018 12:12:04 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 26/02/2019 15:49:17

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 26/02/2019 15:49:17 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-3233-18-1.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VOSEVI y nombre/s genérico/s SOFOSBUVIR - VELPATASVIR - VOXILAPREVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR S.A. , representante del laboratorio GILEAD SCIENCES IRELAND UC.

ARTICULO 2°: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 19/04/2018 12:12:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 19/04/2018 12:12:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 26/02/2019 15:49:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 26/02/2019 15:49:17 .

ARTICULO 3°: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5°: Establécese que la firma GILEAD SCIENCES IRELAND UC representada por GADOR S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000127-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.04.03 17:33:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.03 17:33:32 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VOSEVI™

SOFOSBUVIR 400 mg/VELPATASVIR 100 mg/VOXILAPREVIR 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VOSEVI™** contiene:

Sofosbuvir	400 mg
Velpatasvir	100 mg
Voxilaprevir	100 mg
Excipientes:	
Copovidona c	200 mg
Lactosa monohidrato	116,6 mg
Celulosa microcristalina	246,9 mg
Croscaramelosa sódica	104 mg
Dióxido de silicio coloidal	13 mg
Estearato de magnesio	19,5 mg
Alcohol polivinílico[1)]	15,6 mg
Dióxido de titanio[1)]	9,22 mg
Macrogol 3350[1)]	7,88 mg
Talco[1)]	5,77 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492) [1)]	0,44 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°7749 [1)]	0,05 mg
Óxido ferroso férrico [1)]	0,04 mg

[1)] *Se refiere a los componentes del Opadry II beige 85F170040*

Excipientes con efecto conocido:
Vosevi contiene lactosa monohidrato.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOSEVI.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VOSEVI?

Embarazo y lactancia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo

No se recomienda Vosevi durante el embarazo. No se conocen los efectos de Vosevi durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada, está en periodo de lactancia o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia

No dé el pecho durante el tratamiento con Vosevi. Algunos de los principios activos de Vosevi pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Vosevi no debe afectar a su capacidad para conducir o usar cualquier herramienta o maquinaria.

Vosevi contiene lactosa

- **Si es intolerante a la lactosa o a otros azúcares debe informar a su médico.** Vosevi contiene lactosa monohidrato. Si es usted intolerante a la lactosa, o si le han dicho que es intolerante a otros azúcares, hable con su médico antes de tomar este medicamento.

¿Qué es VOSEVI?

Vosevi es un medicamento que contiene los principios activos sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir en un solo comprimido. Se administra a adultos de 18 años de edad y mayores para tratar una infección viral crónica (a largo plazo) del hígado llamada hepatitis C.

Los principios activos de este medicamento actúan de forma conjunta bloqueando tres proteínas diferentes que el virus de la hepatitis C necesita para crecer y reproducirse, lo que hace que la infección sea eliminada del organismo.

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con VOSEVI. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Quiénes no deben tomar VOSEVI?

No tome Vosevi

- **Si es alérgico** a sofosbuvir, a velpatasvir, a voxilaprevir o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

  →Si este es su caso, **no tome Vosevi e informe a su médico inmediatamente.**

- **Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
  - **carbamazepina, fenobarbital** y **fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
  - **rosuvastatina** (medicamento utilizado para reducir el colesterol y el riesgo de determinados acontecimientos cardiovasculares);
  - **dabigatrán** (medicamento utilizado para impedir que se formen coágulos);
  - medicamentos que contienen **etinilestradiol**, incluidos muchos anticonceptivos.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VOSEVI?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico si:

- **padece problemas hepáticos** distintos de la hepatitis C, por ejemplo
  - **si padece** o ha padecido infección por el virus de la **hepatitis B**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
  - **si se ha sometido a un trasplante hepático.**
- **está tomando un tratamiento contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),** ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Vosevi si:

- toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar otros tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).

Consulte inmediatamente a su médico si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimiento

Análisis de sangre
Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Vosevi. Esto es para que:

- Su médico pueda decidir si debe tomar Vosevi y durante cuánto tiempo.
- Su médico pueda confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

Niños y adolescentes
No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de Vosevi en niños y adolescentes.

- **Pida consejo a un médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar **las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido** ya que pueden reducir la cantidad de velpatasvir presente en la sangre. Entre estos medicamentos figuran:
  - antiácidos (como el hidróxido de aluminio/magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de Vosevi.
  - inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). Si necesita tomar dosis altas de estos medicamentos su médico puede darle otro, o ajustar la dosis del que está tomando;.
  - antagonistas de los receptores H_2 (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Si necesita dosis altas de estos medicamentos, su médico puede darle un medicamento distinto en su lugar o ajustar la dosis del que está tomando.

Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Vosevi presente en la sangre. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico le dará un medicamento distinto para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar dicho medicamento.

- Si toma **warfarina u otros medicamentos similares** que se denominan antagonistas de la vitamina K, para fluidificar la sangre, pida consejo a un médico o farmacéutico. Puede que haya que hacerle análisis de sangre más a menudo para medir la coagulación.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

¿Cómo tomar VOSEVI?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada
La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día durante 8 o 12 semanas**.

Trague el comprimido entero acompañado de alimentos. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo.

Problemas renales
Si **tiene problemas renales** o si recibe **diálisis** dígaselo a su médico, porque Vosevi no ha sido evaluado plenamente en pacientes con problemas renales graves.

Problemas hepáticos
No debe utilizar Vosevi si tiene problemas hepáticos moderados o intensos.

Si está tomando un antiácido, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de Vosevi.

Si vomita después de tomar Vosevi esto puede afectar a la cantidad de Vosevi en la sangre. Esto puede hacer que Vosevi funcione peor.

- Si vomita en **menos de 4 horas después** de tomar Vosevi, tome otro comprimido.
- Si vomita tras **más de 4 horas después** de tomar Vosevi, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado.

Si interrumpe el tratamiento con VOSEVI

Si toma más Vosevi del que debe
Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada de Vosevi puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos de este medicamento (*ver sección Posibles efectos adversos*).

Debe ponerse en contacto con su médico o con el servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Tenga consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Si olvidó tomar Vosevi
Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si omite una dosis, calcule cuánto tiempo hace que tomó el último comprimido de Vosevi:

- **Si se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma Vosevi habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma Vosevi habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis juntas).

No interrumpa el tratamiento con Vosevi
No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que el medicamento consiga tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Otros medicamentos y VOSEVI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.

Algunos medicamentos no se deben tomar con Vosevi. Si lo toma con ellos, puede que sus medicamentos dejen de funcionar correctamente, o empeorar los efectos adversos. El efecto de su medicamento puede disminuir si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos.

- **Rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis);
- **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum* – medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión);
- **Carbamazepina, fenobarbital** y **fenitoína** (medicamentos que se utilizan para tartar la depresión y prevenir las convulsiones);
- **Rosuvastatina** (medicamento utilizado para reducir el colesterol o el riesgo de determinados acontecimientos cardiovasculares);
- **Dabigatrán** (medicamento utilizado para impedir que se formen coágulos);
- Medicamentos que contienen **etinilestradiol**, incluidos muchos anticonceptivos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- **amiodarona,** utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular.
- **rifapentina** (un antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
- **oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir convulsiones).
- **tenofovir disoproxilo fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxilo fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **atazanavir, efavirenz o lopinavir**, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos.
- **modafinilo**, utilizado para tratar trastornos del sueño.
- **pravastatina** u **otras estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol.
- **ciclosporina**, que se utiliza para deprimir el sistema inmunitario.

Tomar Vosevi con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando. Este cambio podría ser de Vosevi o de otro medicamento que esté tomando.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

→ **Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos u otros medicamentos.**

¿Qué debo evitar mientras tomo VOSEVI?

No dé el pecho durante el tratamiento con VOSEVI. Ver sección *"¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VOSEVI?"*

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o mas de los principios activos de VOSEVI. No tome los medicamentos mencionados en la sección *"¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VOSEVI?"*

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOSEVI?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes
(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- dolor de cabeza
- diarrea
- malestar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes
(pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- dolor de estómago
- disminución del apetito
- vómitos
- dolor muscular (mialgia)
- anomalía en una prueba de función hepática (bilirrubina total)

Efectos adversos infrecuentes
(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- calambres musculares
- erupción cutánea

→ **Si considera que alguno de estos efectos adversos es grave, informe a su médico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar ó llamando al teléfono 0800 220 2273.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿Como debo conservar VOSEVI?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservar Vosevi en su envase original, a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la humedad. Mantenga el envase bien cerrado.

Mantener todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos son comprimidos de color beige con «GSI» grabado por un lado y «3» por el otro. El comprimido mide 20 mm de longitud y 10 mm de anchura.

Los comprimidos se presentan en frascos de plástico con tapones a prueba de niños. Todos los frascos llevan un desecante con gel de sílice (desecante) que debe quedar dentro del frasco para proteger a los comprimidos. El desecante con gel de sílice va en una bolsita o contenedor aparte que no debe tragarse.

Están disponibles en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos..

¿Cuáles son los componentes de VOSEVI?

- **Los principios activos son** sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir. Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir.

- **Los demás componentes son**
  Núcleo del comprimido:
  Sílica coloidal anhidra, copovidona, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

  Cubierta pelicular:
  Óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, oxido ferroso férrico, macrogol 3350, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio.

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Elaborado en: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.
Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.
Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº
Fecha de última revisión: __/__

AR-MAR18-EU-JUL17 (v1.0)

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia

anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

8

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley Nº 25.506, el Decreto Nº 2628/2002 y el Decreto Nº 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

VOSEVI™

SOFOSBUVIR 400 mg/VELPATASVIR 100 mg/VOXILAPREVIR 100 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Comprimidos recubiertos
Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VOSEVI™** contiene:

Sofosbuvir	400 mg
Velpatasvir	100 mg
Voxilaprevir	100 mg
Excipientes:	
Copovidona c	200 mg
Lactosa monohidrato	116,6 mg
Celulosa microcristalina	246,9 mg
Croscaramelosa sódica	104 mg
Dióxido de silicio coloidal	13 mg
Estearato de magnesio	19,5 mg
Alcohol polivinílico[1)]	15,6 mg
Dióxido de titanio[1)]	9,22 mg
Macrogol 3350[1)]	7,88 mg
Talco[1)]	5,77 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492) [1)]	0,44 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°7749 [1)]	0,05 mg
Óxido ferroso férrico [1)]	0,04 mg

[1)] *Se refiere a los componentes del Opadry II beige 85F170040*

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

1 ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: JO5AP56

2 INDICACIONES Y USO

Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos (ver las secciones 3.2, 4 y 7.1).

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3.1 DESCRIPCIÓN

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color beis y forma de cápsula, con unas dimensiones de 10 mm x 20 mm y con «GSI» grabado por un lado y "3" por el otro.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que se requiere para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como finalizador de cadena. En un ensayo de bioquímica, GS-461203 inhibió la actividad de polimerasa de la proteína NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a del VHC. GS-461203 no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Velpatasvir es un inhibidor pangenotípico del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que se requiere para la replicación del ARN.

Voxilaprevir es un inhibidor pangenotípico de la proteasa NS3/4A del VHC. Se comporta como un inhibidor reversible y no covalente de dicha proteasa.

3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir y voxilaprevir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica.

Sofosbuvir

Tras la administración oral de Vosevi, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de la concentración plasmática máxima se observó 2 horas después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias en estado de equilibrio del AUC_{0-24} y de la $C_{máx}$ para sofosbuvir (n = 1038) fueron de 1665 ng•h/ml y 678 ng/ml, respectivamente; las medias en estado de equilibrio del AUC_{0-24} y de la $C_{máx}$ para GS-331007 (n = 1593) fueron de 12834 ng•h/ml y de 744 ng/ml, respectivamente. El AUC_{0-24} y la $C_{máx}$ de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en sujetos adultos sanos y en pacientes con infección por el VHC.

Velpatasvir

La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de velpatasvir se observó a las 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias en estado de equilibrio del AUC_{0-24} y de la $C_{máx}$ para velpatasvir

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(n = 1595) fueron de 4041 ng•h/ml y de 311 ng/ml, respectivamente. Con respecto a los sujetos sanos, (n = 137), el AUC_{0-24} y la $C_{máx}$ de velpatasvir fueron un 41 % y un 39 % menores, respectivamente, en pacientes infectados por el VHC.

Voxilaprevir

La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de voxilaprevir se observó 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias en estado de equilibrio del AUC_{0-24} y de la $C_{máx}$ para voxilaprevir (n = 1591) fueron de 2577 ng•h/ml y 192 ng/ml, respectivamente. Con respecto a los sujetos sanos, (n = 63), el AUC_{0-24} y la $C_{máx}$ de voxilaprevir fueron ambos un 260 % mayores en pacientes infectados por el VHC.

Efectos de los alimentos

Cuando Vosevi o sus componentes se administraron juntos y con alimentos, el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ de sofosbuvir fueron un 64 % a un 144 % y un 9 % a un 76 % superiores, respectivamente; el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ de velpatasvir fueron un 40 % a un 166 % y un 37 % a un 187 % superiores, respectivamente; y el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ de voxilaprevir fueron un 112 % a un 435 % y un 147 % a un 680 % superiores, respectivamente. El AUC_{0-inf} de GS-331007 no varió, y la $C_{máx}$ fue un 19 % a un 35 % menor cuando Vosevi o sus componentes se administraron juntos y con alimentos.

Distribución

El sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61-65 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/ml y 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [^{14}C] fue de aproximadamente 0,7.

Velpatasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 0,09 µg/ml y 1,8 µg/ml. Tras una dosis única de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [^{14}C] fue de 0,5 a 0,7.

Voxilaprevir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99 %. Tras una dosis única de 100 mg de [^{14}C]-voxilaprevir en pacientes sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [^{14}C] fue de 0,5 a 0,8.

Biotransformación

El sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía metabólica de activación engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizada por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis nucleotídica de la pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, GS-331007 representaba aproximadamente >90 % de la exposición sistémica total.

Velpatasvir es principalmente un sustrato del CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir, la mayor parte (>98 %) de la radioactividad en el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

plasma era el fármaco parental. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron el velpatasvir monohidroxilado y desmetilado. El velpatasvir inalterado es la principal forma presente en las heces.

Voxilaprevir es principalmente un sustrato de la CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir, la mayor parte (aproximadamente el 91 %) de la radiactividad en el plasma era el fármaco parental. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron el voxilaprevir hidrolisado y deshidrogenado. El voxilaprevir inalterado es la principal forma presente en las heces.

Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [^{14}C] fue superior al 92 %, con una recuperación aproximada del 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de Vosevi fue de 0,5 y 29 horas, respectivamente.

Tras una dosis única por vía oral de 100 mg de [^{14}C]-velpatasvir, la recuperación total media de radioactividad [^{14}C] fue del 95 %, con una recuperación aproximada del 94 % y el 0,4 % de las heces y la orina, respectivamente. Velpatasvir inalterado fue la principal forma en las heces, pues representó una media del 77 % de la dosis administrada, seguida del velpatasvir monohidroxilado (5,9 %) y el velpatasvir desmetilado (3,0 %). Estos datos indican que la excreción biliar del fármaco parental era la principal vía de eliminación de velpatasvir. La mediana de la semivida terminal del velpatasvir tras la administración de Vosevi fue de unas 17 horas.

Tras una dosis única por vía oral de 100 mg de [^{14}C]-voxilaprevir, la recuperación total media de radioactividad [^{14}C] fue superior al 94 %; toda la radiactividad se midió en las heces, nada en la orina. El voxilaprevir inalterado es la principal forma presente en las heces, correspondientes a una media del 40 % de la dosis administrada. También se identificaron metabolitos de voxilaprevir en las heces, a saber, des-[metilciclopropilsulfonamida]-voxilaprevir (22,1 %), que se forma en el intestino, deshidro-voxilaprevir (7,5 %) y los dos metabolitos des-[metilciclopropilsulfonamida]-oxi-voxilaprevir (5,4 % y 3,9 %). La excreción biliar del fármaco parental fue la principal vía de eliminación de voxilaprevir. La mediana de la semivida de eliminación terminal de voxilaprevir tras la administración de Vosevi fue de unas 33 horas.

Linealidad/no linealidad

Las AUC del sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 1200 mg. El AUC de velpatasvir aumenta de forma superior a la proporcionalidad desde 5 a 50 mg, e inferior a la proporcionalidad de 50 a 450 mg, lo que indica que la absorción de velpatasvir se ve limitada por su solubilidad. El AUC de voxilaprevir (estudiado en condiciones posprandiales) aumenta más que proporcionalmente a la dosis en el intervalo de dosis de 100 a 900 mg.

Potencial de interacciones farmacológicas *in vitro* de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM, mientras que GS-331007 no lo es. Voxilaprevir, y en menor medida, velpatasvir, también son sustratos de PTAO1B1 y PTAO1B3. *In vitro,* se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, y de voxilaprevir principalmente por CYP3A4.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ni sofosbuvir ni GS-331007 son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2), bomba de expulsión de sales (BSEP), PTAO1B1, PTAO1B3 ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, y GS-331007 no es inhibidor de OAT1, OAT3, OCT2 ni de la proteína de expulsión de múltiples fármacos y de toxinas (MATE) 1. Ni sofosbuvir ni GS-331007 son inhibidores ni inductores de las enzimas del CYP ni de la uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Velpatasvir es un inhibidor de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, PTAO1B1, PTAO1B3 y PTAO2B1, y su participación en interacciones farmacológicas con estos transportadores se limita principalmente al proceso de absorción. En concentraciones clínicamente relevantes, velpatasvir no es inhibidor de los transportadores hepáticos BSEP, la proteína cotransportadora del taurocolato sódico (NTCP), las PTAO1A2 o OCT1, los transportadores renales OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 o MATE1, ni las enzimas CYP ni UGT1A1.

Voxilaprevir es un inhibidor de los transportadores de fármacos gpP, PRCM, PTAO1B1 y PTAO1B3, y su intervención en las interacciones farmacológicas con estos transportadores se limita principalmente al proceso de la absorción. En concentraciones clínicamente relevantes, voxilaprevir no es inhibidor de los transportadores hepáticos OCT1, de los transportadores renales OCT2, OAT1, OAT3 o MATE1 ni de las enzimas CYP o UGT1A1.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza y sexo

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas a la raza o al sexo para sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir o voxilaprevir.

Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (18 a 85 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir o voxilaprevir. Se dispone de los datos farmacocinéticos de 13 pacientes de 75 a 84 años de edad; en ellos, la exposición media a voxilaprevir fue un 93 % superior a la observada en pacientes de 18 a 64 años.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥50 y <80 ml/min/1,73m^2), moderada (TFGe ≥30 y <50 ml/min/1,73m^2) y grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m^2) y en pacientes con NT que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe >80 ml/min/1,73 m^2), el $AUC_{0\text{-}inf}$ de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el $AUC_{0\text{-}inf}$ de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los pacientes con NT, el $AUC_{0\text{-}inf}$ del sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando el sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando se administró 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente. El $AUC_{0\text{-}inf}$ de GS-331007 en los pacientes con NT tratados con sofosbuvir 1 hora antes o 1 hora después de la hemodiálisis fue al menos 10 y 20 veces mayor, respectivamente. GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó el 18 % de la dosis administrada (ver sección 4).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg de velpatasvir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min por Cockcroft-Gault). En comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC_{inf} de velpatasvir fue un 50 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal grave (ver sección 4).

La farmacocinética de voxilaprevir se estudió con una dosis única de 100 mg de voxilaprevir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min por Cockcroft-Gault). En comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC_{inf} de voxilaprevir fue un 71 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal grave (ver sección 4).

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg de sofosbuvir durante 7 días en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC_{0-24} del sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC_{0-24} de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (clase A de CPT) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al sofosbuvir y a GS-331007.

La farmacocinética de velpatasvir se estudió con una dosis única de 100 mg de velpatasvir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT).La exposición plasmática de velpatasvir (AUC_{inf}) del velpatasvir fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y en pacientes de control con función hepática normal. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (clase A de CPT) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a velpatasvir.

La farmacocinética de voxilaprevir se estudió con una dosis única de 100 mg de voxilaprevir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC_{inf} de voxilaprevir fue un 299 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal moderada y un 500 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal moderada grave. La fracción no ligada de voxilaprevir fue aproximadamente el doble en los pacientes con insuficiencia hepática grave que los pacientes con insufuciencia hepática moderada o con función hepática normal. El análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados por el VHC indicó que en pacientes con cirrosis (clase A de CPT) la exposición a voxilaprevir fue un 73 % mayor que en pacientes sin cirrosis (ver sección 4).

Peso corporal
El peso corporal no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a sofosbuvir, a velpatasvir o a voxilaprevir según un análisis farmacocinético poblacional.

Población pediátrica
No se ha establecido la farmacocinética de Vosevi en los pacientes pediátricos (ver sección 4).

3.2.3 Microbiología

Actividad antiviral

Los valores de concentración eficaz del 50 % (CE_{50}) de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a replicones de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de las proteasas NS5B, NS5A y NS3 a partir de las cepas de laboratorio se presentan en la tabla 1. Los valores de CE_{50} de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a aislados clínicos se presentan en la tabla 2.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1: Actividad de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a replicones de laboratorio de longitud completa o quiméricos

Genotipo del replicón	CE_{50} de sofosbuvir, nM[a]	CE_{50} de velpatasvir, nM[a]	CE_{50} de voxilaprevir, nM[a]
1a	40	0,014	3,9[e]
1b	110	0,016	3,3[e]
2a	50	0,005-0,016[c]	3,7-4,5[e]
2b	15[b]	0,002-0,006[c]	1,8-6,6[f]
3a	50	0,004	6,1[f]
4a	40	0,009	2,9[e]
4d	33	0,004	3,2[e]
5a	15[b]	0,021-0,054[d]	1,9[f]
6a	14[b]-25	0,006-0,009	3,0-4,0[e]
6e	NA	0,130[d]	0,33[f]
6n	NA	NA	2,9[f]

ND = No disponible.
a. Valor medio de múltiples experimentos del mismo replicón de laboratorio.
b. Se utilizaron para los análisis replicones quiméricos 1b estables portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a.
c. Datos de diversas cepas de replicones de longitud completa con NS5A o replicones quiméricos con NS5A portadores de genes NS5A de longitud completa que contienen polimorfismos L31 o M31.
d. Datos de un replicón quimérico con NS5A portador de los aminoácidos 9-184 de NS5A.
e. Estirpes celulares estables que expresan los replicones que codifican la luciferasa Renilla.
f. Datos obtenidos de replicones transfectados transitoriamente.

Tabla 2: Actividad de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a replicones transitorios que contienen las proteasas NS5A, NS5B o NS3 de aislados clínicos

Genotipo del replicón	Replicones que contienen NS5B de aislados clínicos		Replicones que contienen NS5A de aislados clínicos		Replicones que contienen la proteasa NS3 de aislados clínicos	
	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE_{50} de sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE_{50} de velpatasvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE_{50} de 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 NA
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 = No disponible.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad del sofosbuvir contra el VHC pero redujo 13 veces la actividad del velpatasvir y 6,8 veces la del voxilaprevir contra el VHC frente a los replicones del VHC de genotipo 1a.

Resistencia

En cultivos celulares

Para sofosbuvir se seleccionó la sustitución S282T en los replicones 1 a 6, con lo que se redujo 2 a 18 veces la sensibilidad a sofosbuvir.

Para velpatasvir en los replicones de los genotipos 1 a 6, las sustituciones asociadas a resistencia seleccionadas en 2 o más genotipos fueron L31I/V y Y93H. La mutagénesis dirigida al sitio de las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A mostró que las sustituciones que confieren una reducción >100 veces de la sensibilidad al velpatasvir son M28G, A92K y Y93H/N/R/W en el genotipo 1a, A92K en el genotipo 1b, C92T y Y93H/N en el genotipo 2b, Y93H en el genotipo 3 y L31V y P32A/L/Q/R en el genotipo 6. Ninguna de las VAR individuales analizadas en los genotipos 2a, 4a o 5a confirió una reducción >100 veces de la sensibilidad al velpatasvir.

Para voxilaprevir en los replicones de los genotipos 1 a 6, las sustituciones asociadas a resistencia seleccionadas en 2 o más genotipos fueron Q41H, A156V/T/L y D168E/H/Y. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR conocidas de la NS3 mostró que las sustituciones que confieren una reducción >100 veces de la sensibilidad al voxilaprevir son A156V, A156T o A156L en los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4. Ninguna de las VAR individuales analizadas en los genotipos 2b, 5a o 6a confirió una reducción >100 veces de la sensibilidad al voxilaprevir.

Tanto para velpatasvir como para voxilaprevir, muchas veces las combinaciones de VAR lograron mayores reducciones que la VAR individuales por separado.

Resistencia cruzada en cultivo celular

Voxilaprevir es activo *in vitro* contra la mayor parte de las VAR de la NS3 que confieren resistencia frente a los inhibidores de las proteasas NS3/4A de la primera generación. Además, velpatasvir es activo *in vitro* contra la mayor parte de las VAR de la NS5A que confieren resistencia frente a ledipasvir y daclatasvir. Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir fueron plenamente activos contra las sustituciones que se asocian a la resistencia a otras clases de AAD con mecanismos de acción diferentes; p. ej., voxilaprevir fue plenamente activo contra las VAR IN de las NS5A y NS5B.

En ensayos clínicos

Ensayos en pacientes tratados previamente con AAD

De los 263 pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas en el estudio POLARIS-1 (ver tabla 10), 7 (3 %) pacientes (2 con genotipo 1, 4 con genotipo 3 y 1 con genotipo 4) no alcanzaron respuesta virológica sostenida (RVS12), y reunieron los requisitos para el análisis de la resistencia; 6 recayeron y 1 presentó recaída virológica con datos farmacocinéticos compatibles con la falta del cumplimiento del tratamiento. El paciente con genotipo 1a y recaída virológica presentó las VARRVS L31M y Y93H de NS5A. Un paciente con genotipo 4d que recayó presentó la VAR Y93H de NS5A. En los otros 5 pacientes que recayeron no aparecieron VAR del inhibidor de nucleósidos (IN) NS3, NS5A ni NS5B.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

De los 182 pacientes tratados previamente con AAD que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas en el estudio POLARIS-4 (ver tabla 11), 1 de 182 (1 %) pacientes recayó y reunió los requisitos para el análisis de la resistencia. No se observaron VAR IN de las NS3, NS5A ni NS5B en este paciente infectado por el genotipo 1a del VHC.

Ensayos en pacientes no tratados previamente con AAD

En el estudio POLARIS-2, los pacientes del grupo de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver tabla 12), 21 de un total 501 (4 %) (16 con genotipo 1, 2 con genotipo 2, 2 con genotipo 4 y 1 con genotipo 5) reunieron los requisitos para someterse a un análisis de la resistencia debido a una recaída. De estos 21 pacientes, 1 presentaba las VAR Q30R y L31M de la NS5A en el momento del fracaso. No aparecieron VAR IN de las NS3 ni NS5B en ninguno de estos 21 pacientes en el momento del fracaso. En el grupo de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir de 12 semanas, un total de 3 de 440 (1%) pacientes (2 con genotipo 1, 1 con genotipo 4) eran aptos para análisis de resistencia debido a una recaída. De estos 3 pacientes, 1 paciente (33%) tenía virus con VAR Y93N de NS5A emergente en el momento del fracaso. No aparecieron VAR IN de NS3 ni NS5B en ninguno de estos 3 pacientes.

En el estudio POLARIS-3, los pacientes del grupo de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver tabla 13), 2 de un total 110 (2 %) (genotipo 3) reunieron los requisitos para someterse a un análisis de la resistencia debido a una recaída. No aparecieron VAR IN de las NS3, NS5A ni NS5B en ninguno de estos pacientes. En el grupo de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir de 12 semanas, 2 de 109 (2%) pacientes reunían los requisitos para análisis de la resistencia debido a fracaso virológico. Ambos pacientes presentaban virus de VAR Y93H de NS5Aen el momento del fracaso.

Efecto de las variantes basales del VHC asociadas a resistencia sobre el resultado del tratamiento

Ensayos en pacientes tratados previamente con AAD

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las VAR de las NS3 y NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes tratados con pautas de AAD que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: RVS12 en pacientes tratados previamente con AAD con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales por ensayo

	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 semanas.	
	POLARIS-1 (n = 260)	**POLARIS-4 (n = 179)**
Sin VAR de la NS3 ni de la NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Con cualquier VAR de la NS3 o de la NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
Solo NS3	100 % (9/9)	100 % (39/39)
Solo NS5A	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 y NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
No se determinaron VAR de la NS3 ni de la NS5A[a]	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Pacientes con fracaso en la secuenciación génica de NS3 y/o de NS5A.

Se alcanzó la RVS12 en 18 de 19 (95 %) pacientes con VAR IN de la NS5B basales en el estudio POLARIS-1, incluidos 2 pacientes que presentaban virus con la VAR IN de las S282T y NS5B

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

además de la VAR de la NS5A en el momento basal. En el estudio POLARIS-4, 14 pacientes presentaban virus con VAR NI de la NS5B en el momento basal, y todos alcanzaron la RVS12.

Estudios en pacientes no tratados previamente con AAD

Se llevaron a cabo análisis para estudiar la asociación entre las VAR de las NS3 y NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento en pacientes que no habían recibido anteriormente pautas de AAD y que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas en los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3. Se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: RVS12 en pacientes no tratados previamente con AAD con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales, por estudio

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 8 semanas	
	POLARIS-2 (n = 498)	**POLARIS-3 (n = 108)**
Sin VAR de la NS3 ni de la NS5A	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Con cualquier VAR de la NS3 o de la NS5A	94 % (234/250)	100 % (23/23)
Solo NS3	91 % (100/110)	100 % (2/2)
Solo NS5A	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 y NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
No se determinaron VAR de la NS3 ni de la NS5A[a]	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Pacientes con fracaso en la secuenciación génica de NS3 y/o de NS5A.

Se alcanzó la RVS12 en los 39 pacientes que presentaban VAR IN de la NS5B basal en el estudio POLARIS-2 y en 2 de 3 (67 %) pacientes en el estudio POLARIS-3. La VAR IN de la NS5B S282T no se detectó en ningún paciente de los estudios POLARIS-2 y POLARIS-3. En los pacientes con genotipo 1a del estudio POLARIS-2, se alcanzó la RVSRVS12 en el 87 % (53/61) de los que presentaban las VAR Q80K/L/R y en el 94 % (99/105) de los que no las presentaban.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Vosevi debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

Posología
La dosis recomendada de Vosevi es de un comprimido administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos (ver sección 3.2.2).

La duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC se muestra en la tabla 5.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 5: Duración recomendada del tratamiento con Vosevi para todos los genotipos del VHC

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis	8 semanas
Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada	12 semanas Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3 (ver sección 5.1)
Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada	12 semanas

AAD: fármaco antiviral de acción directa

* En ensayos clínicos, pacientes previamente tratados con AAD, fueron expuestos a combinaciones de los siguientes medicamentos: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (administrado con sofosbuvir y velpatasvir durante menos de 12 semanas).

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Vosevi y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual de administración, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y a continuación los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis de Vosevi a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble de Vosevi.

Se debe indicar a los pacientes que, si presentan vómitos en las 4 horas siguientes a la administración, deben tomar otro comprimido de Vosevi. Si los vómitos aparecen cuando han pasado más de 4 horas después de la administración, no es necesario tomar más Vosevi (ver sección 3.2.1).

Pacientes de edad avanzada
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 3.2.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de Vosevi en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m^2) o nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis (ver secciones 3.2.2 y 7).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT) (ver sección 3.2.2).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica
No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vosevi en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero acompañado de alimentos (ver sección 3.2.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar el comprimido recubierto con película.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimido recubierto.

Comprimido recubierto con película de color beis y forma de cápsula, con unas dimensiones de 10 mm x 20 mm y con «GSI» grabado por un lado y «3» por el otro.

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con medicamentos que son inductores fuertes de la glucoproteína P (gpP) y/o inductores fuertes del citocromo P450 (CYP); p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) (ver sección 7.2).

Uso concomitante con rosuvastatina o con dabigatrán etexilato (ver sección 7.2).

Uso concomitante con medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados o los anillos vaginales anticonceptivos (ver sección 7.2).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

Bradicardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro AAD se utiliza junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a AAD. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Vosevi cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Vosevi. Los pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe monitorizar adecuadamente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Vosevi.

A todos los pacientes que reciben Vosevi en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Coinfección por los VHC y VHB

No se dispone de datos sobre el uso de Vosevi en pacientes coinfectados por VHC y VHB. Se han notificado casos de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD o después, algunos de ellos mortales. Debe hacerse un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por los VHC y VHB corren riesgo de reactivación del VHB, por lo que deben ser vigilados y tratados de conformidad con las directrices clínicas vigentes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de CPT). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT).

Pacientes receptores de trasplante hepático

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de Vosevi en el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes receptores un trasplante hepático. El tratamiento con Vosevi de conformidad con la posología recomendada, se debe basar en una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para cada paciente en concreto.

Uso con inductores moderados de la gpP o de las CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi.

Uso con inhibidores potentes de PTAOB1

Los medicamentos que son inhibidores potentes de PTAOB1 (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar sustancialmente la concentración plasmática de voxilaprevir, cuya seguridad no ha sido establecida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de PTAOB1 con Vosevi.

Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Vosevi ha demostrado aumentar la exposición al tenofovir cuando se usa junto con una pauta terapéutica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

fumarato en el marco de Vosevi y un potenciador farmacocinético. Se deben contemplar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante de Vosevi con el comprimido combinado a dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. darunavir), especialmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Vosevi de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o con tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado requieren una vigilancia especial en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir. Consultar la Ficha Técnica del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Excipientes

Vosevi contiene lactosa; los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vosevi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Dado que Vosevi contiene sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, toda interacción que se haya identificado de forma individual con estos principios activos se puede producir con Vosevi.

Interacciones farmacocinéticas

Posibilidad de que Vosevi afecte a otros medicamentos

Velpatasvir y voxilaprevir son inhibidores de los transportadores de fármacos gpP, de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM) y de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 y PTAO1B3. La administración concomitante de Vosevi con medicamentos que son sustratos de estos transportadores puede aumentar la exposición a dichos medicamentos. Están contraindicados los medicamentos que sean sustratos sensibles de estos transportadores y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocien a acontecimientos graves (ver tabla 6). Dabigatrán etexilato (sustrato de la gpP) y rosuvastatina (sustrato de PTAO1B y de BCRP) están contraindicados (ver sección 6 y tabla 6).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevil son sustratos de los transportadores de fármacos gpP y PRCM. Velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos PTAO1B1 y PTAO1B3. *In vitro,* se observó un recambio metabólico lento del velpatasvir principalmente por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, y del voxilaprevir principalmente por CYP3A4.

Medicamentos que pueden reducir la exposición plasmática de Vosevi
Los medicamentos que son inductores potentes de la gpP o inductores potentes de las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. El uso de dichos medicamentos con Vosevi está contraindicado (ver sección 6 y tabla 6).

Los medicamentos que son inductores moderados de la gpP o de las CYP (p. ej., oxcarbazepina, rifapentina, modafinilo o efavirenz) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi (ver sección 7 y tabla 6).

Medicamentos que pueden aumentar la exposición plasmática de Vosevi
La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gpP o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. Los medicamentos que inhiben la PTAO1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de velpatasvir o la de voxilaprevir. No se recomienda la administración de inhibidores potentes de la PTAO1B (p. ej., ciclosporina) con Vosevi (ver sección 7 y tabla 6). No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Vosevi mediadas por inhibidores de la gp-P, PRCM e inhibidores de CYP. Vosevi se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la gpP, PRCM y CYP.

Interacciones farmacodinámicas

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Vosevi, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Pacientes tratados con medicamentos que contienen etinil estradiol

El uso concomitante con medicamentos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de la alanina animotransferasa (ALT), y está contraindicado (ver sección 6 y la tabla 6).

Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

En la tabla 6 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados [MGMC] estuvo dentro "↔", se extendió por encima "↑", o se extendió por debajo "↓" de los límites de interacción predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, o con sus componentes(sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir), o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con Vosevi. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 6: Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]**				**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi**
	Activo	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**	
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ					
Antiácidos					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio (El aumento del pH gástrico	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↔ Sofosbuvir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
reduce la solubilidad de velpatasvir)	↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				del antiácido y la de Vosevi.
Antagonistas de los receptores de H_2					
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única)[c] Famotidina administrada simultáneamente con Vosevi Cimetidina[d] Nizatidina[d] Ranitidina[d] (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	*Observados:* Sofosbuvir	↔	↔		Los antagonistas de los receptores de H_2 se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Vosevi, a una dosis que no supere unos niveles posológicos similares a famotidina 40 mg dos veces al día.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/ 100 mg en dosis única)[c] Famotidina administrada 12 horas antes que Vosevi (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	*Observados:* Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Inhibidores de la bomba de protones					
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)[c] Omeprazol administrado 2 horas antes que Vosevi Lansoprazol[d] Rabeprazol[d] Pantoprazol[d] Esomeprazol[d] (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	*Observados:* Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		Los inhibidores de la bomba de protones pueden administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la equivalente a omeprazol 20 mg.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)[c] Omeprazol administrado 4 horas después que Vosevi (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	*Observados:* Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interacción no estudiada. Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir y sofosbuvir.				Usar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Vosevi, (ver secciones 7 y 9).
Digoxina	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir. *Previsto:* ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				La administración concomitante de Vosevi con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso actuar con precaución, y se recomienda vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
Digoxina (0,25 mg en una sola dosis)[e] + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre velpatasvir *Previsto:* ↔ Velpatasvir				
	Observados: Digoxina	↑ 1,88 (1,71, 2,08)	↑ 1,34 (1,13, 1,60)		
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato (75 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis)[f] (Inhibición de la gpP)	No se ha estudiado el efecto sobre las concentraciones de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir *Previsto:* ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato (ver sección 6).
	Observados: Dabigatrán	↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Edoxabán (Inhibición de la PTAO1B1)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↑ Edoxabán (metabolito activo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No se recomienda la administración conjunta de Vosevi y edoxabán. Si fuera necesario utilizar un inhibidor directo del factor Xa, pueden considerarse apixabán o rivaroxabán.
Antagonistas de la vitamina K (Se observan cambios de la función hepática durante el tratamiento con Vosevi).	No se ha estudiado la interacción				Se recomienda una vigilancia estrecha de la IIN cuando Vosevi se administra de forma concomitante con todos los antagonistas de la vitamina K.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
ANTIEPILÉPTICOS					
Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 6).
Carbamazepina (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con carbamazepina (ver sección 6).
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir *Previsto:* ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de ketoconazol.
Ketoconazol (200 mg dos veces al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)[f]	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. *Previsto:* ↔ Ketoconazol				
Itraconazol[d] Posaconazol[d] Isavuconazol[d] (Inhibición de la gpP y de la CYP3A)	*Observados:* Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Voriconazol (Inhibición de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con voxilaprevir. *Previsto:* ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de voriconazol.
Voriconazol (200 mg dos veces al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis)[f]	*Observados:* Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (en una sola dosis) (Inhibición de PTAO1B)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir y voxilaprevir. *Previsto:* ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi está contraindicado con rifampicina (ver sección 6).
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)[f]	*Observados:* Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis)[f]	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Rifampicina (varias dosis) (Inducción de la gpP y de las CYP)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a rifampicina. *Previsto:* ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg una vez al día) + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis)[f]	*Observados:* Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)[f]	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicina (600 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis)[f]	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutina Rifapentina (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rifabutina (ver sección 6). No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con rifapentina (ver sección 7).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]**				**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi**
	Activo	**$C_{máx}$**	**AUC**	**$C_{mín}$**	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxilo fumarato (Inhibición de la gpP)	Se ha demostrado que Vosevi aumenta la exposición al tenofovir (inhibición de la gpP). El aumento de la exposición al tenofovir (AUC y $C_{máx}$) fue del 40 % aproximadamente durante el tratamiento concomitante con Vosevi y darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo fumarato y Vosevi de forma concomitante se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxilo fumarato. Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal (ver sección 4.4).				
Efavirenz/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (600/200/300 mg una vez al día)[g] + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)[f, h] (Inducción de las CYP)	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir *Previsto:* ↓ Voxilaprevir				Se desaconseja la administración concomitante de Vosevi con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (ver sección 7).
	Observados: 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 una vez al día)[i] + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)[f]	*Observados:* Rilpivirina	↔	↔	↔	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 + 100 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis)[f] (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir ni ritonavir. *Previsto:* ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Se espera que la administración concomitante de Vosevi con atazanavir aumente la concentración de voxilaprevir. No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan atazanavir.
	Observados: Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		
Darunavir potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)[k] + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)[f] (Inhibición de la PTAO1B, la gpP y la CYP3A)	*Observados:* Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0.58, 0,74)	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi, de darunavir (potenciado con ritonavir) ni de emtricitabina/tenofovir disoproxilo 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)	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
Lopinavir (Inhibición de la PTAO1B)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan lopinavir.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA					
Raltegravir (400 mg dos veces al día)[l] + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día)[k] + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)[f, h]	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir *Previsto:* ↔ Voxilaprevir				No es necesario ajustar la dosis de Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	Observados: Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg una vez al día)[m] + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)[f] (Inhibición de la PTAO1B, la gpP/PRCM y la CYP3A)	*Observados:* Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44, 1,58)	↑ 3,50 (3,01, 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09, 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30, 1,64)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)	
Dolutegravir (50 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)[h]	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir *Previsto:* ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.
	Observados: Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con la hierba de San Juan (ver sección 6).
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Rosuvastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. *Previsto:* ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rosuvastatina (ver sección 6).
Rosuvastatina (10 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)[f] (Inhibición de PTAO1B y PRCM)	*Observados:* Rosuvastatina	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. *Previsto:* ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Pravastatina puede administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a la de pravastatina 40 mg.
Pravastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)[f] (Inhibición de PTAO1B)	*Observados:* Pravastatina	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Otras estatinas (Inhibición de la PTAO1B)	No se ha estudiado el efecto sobre atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina ni simvastatina.				No se pueden descartar interacciones con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa. No se recomienda la administración concomitante con Vosevi.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir *Previsto:* ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de metadona.
Metadona (tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg al día]) + sofosbuvir (400 mg una vez al día)[f]	*Observados:* R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		
INMUNODEPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis)[f] + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis)[e] (Inhibición de la PTAO1B, la gpP o la PRCM)	*Observados:* Ciclosporina	↔	↔		No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con ciclosporina (ver sección 7).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis)[e] + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)[f]	Ciclosporina	↔	↓ 0.88 (0.78, 1.0)		
	Velpatasvir	↑ 1.56 (1,22, 2,01)	↑ 2.03 (1,51, 2,71)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis)[e] + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis)[f]	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Tacrólimus	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a velpatasvir ni a voxilaprevir. *Previsto:* ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrólimus.
Tacrólimus (5 mg en una sola dosis)[e] + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis)[f]	*Observados:* Tacrólimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,09 (0,84, 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97	↑ 1,13		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %)[a,b]				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	
		(0,65, 1,43)	(0,81, 1,57)		
ANTICONCEPTIVOS ORALES					
Norgestimato/etinil estradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/ etinil estradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día)[f]	*Observados:* Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi está contraindicado con medicamentos que contienen etinil estradriol (ver sección 6). Se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos no hormonales o anticoncepción con progestina solamente).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiol	↔	↔	↔	
ESTIMULANTES					
Modafinilo (Inducción de la gpP y de las CYP)	Interacción no estudiada. *Previsto:* ↔ Modafinilo ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con modafinilo (ver sección 7).

a. Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
c. Límite inferior de ausencia de interacción farmacocinética del 70 %.
d. Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
e. Límites de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.
f. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
g. Administrado como efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF- combinación de dosis fijas.
h. Administrado como sofosbuvir, velpatasvir, combinación de dosis fijas.
i. Administrado como emtricitabina, rilpiviravina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.
k. Administrado como emtricitrabina, tenofovir disoproxilo fumarato, combinación de dosis fijas.
l. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200 %.
m. Administrado como elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida, combinación de dosis fijas.

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Sofosbuvir

Sofosbuvir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*. No se observaron efectos teratógenos en los estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos con sofosbuvir. Sofosbuvir no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas.

Sofosbuvir no fue cancerígeno en los estudios de carcinogenia de 2 años de duración en ratón y rata a exposiciones a GS-331007 hasta 17 y 10 veces, respectivamente, mayores que la exposición humana.

Velpatasvir

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Velpatasvir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.

Velpatasvir no fue cancerígeno en el estudio con ratones transgénicos de 26 semanas con exposiciones hasta 67 veces superiores a la humana. Está en curso un estudio sobre la carcinogenicidad en ratas.

Velpatasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. No se observaron efectos teratógenos en los estudios de toxicidad del desarrollo en ratón y rata con velpatasvir a exposiciones con un AUC aproximadamente 23 y 4 veces superior, respectivamente, a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No obstante, se indicó un posible efecto teratógeno en conejos donde se observó un aumento de las malformaciones viscerales totales en animales expuestos a exposiciones con un AUC de hasta 0,5 veces la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se conoce la relevancia huaman de este dato. Velpatasvir no tuvo efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en el estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas a exposiciones con un AUC aproximadamente 3 veces mayor que la exposición que se observa en los seres humanos tratados con la dosis clínica recomendada.

Voxilaprevir

Voxilaprevir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.

No se ha estudiado la carcinogenicidad de voxilaprevir.

Voxilaprevir no tuvo efectos adversos en el apareamiento ni en la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en estudios sobre la toxicidad para el desarrollo de ratas y conejos, con exposiciones AUC a voxilaprevir 141 y 4 veces superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. Voxilaprevir no tuvo efectos adversos en el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de las crías en el estudio sobre el desarrollo pre y posnatal de ratas con exposiciones AUC aproximadamente 238 superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir o Vosevi en mujeres embarazadas.

Sofosbuvir
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 7.3).

No se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para el sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 7.3).

Velpatasvir
Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción (ver sección 7.3).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Voxilaprevir
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 7.3).

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de Vosevi durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir o los metabolitos de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que velpatasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche. Cuando se administra voxilaprevir a a ratas en periodo de lactancia, el fármaco se detecta en el plasma de las crías lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Vosevi no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Vosevi sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir sobre la fertilidad.

Pacientes de edad avanzada
No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 3.2.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han evaluado ni la seguridad ni la eficacia de Vosevi en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m^2) o nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis (ver secciones 7.1 y 3.2.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). No se recomienda Vosevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C de CPT) (ver sección 3.2.2).

Población pediátrica
No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vosevi en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) en cuatro estudios de fase 3, en dos estudios en pacientes tratados previamente con AAD y en dos estudios con pacientes no tratados previamente con AAD con infección por los genotipos 1 a 6 del VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada, como se resume en la tabla 7. En la tabla 8 se detallan las características demográficas y basales de todos los estudios.

Tabla 7: ensayos realizados con Vosevi

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudio	Población	Grupos del estudio y duración (número de pacientes tratados)	Detalles adicionales del estudio
POLARIS-1 (aleatorizado y doble ciego)	Pacientes tratados previamente con inhibidor de NS5A, GT1-6, con o sin cirrosis	• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=263) • Placebo 12 semanas (N=152)	Ensayo controlado con placebo en el que los pacientes con infección por el GT1 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX o con placebo durante 12 semanas. Los pacientes con infección por los GT2-6 solo entraron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 12 semanas.
POLARIS-4 (ensayo abierto)	Pacientes tratados previamente con AAD (que no hayan recibido un inhibidor de NS5A), GT1-6, con o sin cirrosis	• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=182) • SOF /VEL 12 semanas (N=151)	Los pacientes con infección por los GT1-3 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX o con SOF/VEL durante 12 semanas. Los pacientes con infección por los GT4-6 solo entraron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 12 semanas.
POLARIS-2 (ensayo abierto)	Pacientes no tratados previamente con AAD, GT 1, 2, 4, 5 o 6, con o sin cirrosis, GT 3 sin cirrosis	• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=501) • SOF/VEL 12 semanas (N=440)	Los pacientes con infección por los GT1-4 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX o con SOF/VEL durante 12 semanas. Los pacientes con infección por los GT5-6 solo entraron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 8 semanas.
POLARIS-3 (ensayo abierto)	Pacientes no tratados previamente con AAD, con GT 3 y cirrosis	• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=110) • SOF/VEL 12 semanas (N=109)	Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 8 semanas o con SOF/VEL durante 12 semanas.

AAD: antivirales de acción directa; GT: genotipo; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VOX: voxilaprevir

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 8: Características demográficas y basales de los pacientes inscritos en los estudios POLARIS-1, -2, -3 y -4

	Estudios con pacientes tratados previamente con AAD		Estudios con pacientes no tratados previamente con AAD	
Características de los pacientes	**POLARIS-1 (n =415)**	**POLARIS-4 (n =333)**	**POLARIS-2 (n =941)**	**POLARIS-3 (n =219)**
Mediana (intervalo) de la edad (años)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sexo masculino	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
Raza				
Negra/afroamericana	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Blanca	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Hispana/latina	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
Genotipo				
Genotipo 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotipo 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotipo 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotipo 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotipo 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotipo 5	<1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotipo 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
ARN del VHC ≥ 800 000 UI/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Cirrosis compensada	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
Centro				
Estados Unidos	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Fuera de los Estados Unidos	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Durante los ensayos clínicos, los valores séricos de ARN del VHC se determinaron con la prueba de VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versión 2.0), con un límite inferior de cuantificación (LIdC) de 15 UI por ml. La respuesta virológica sostenida (RVS12), definida como niveles de ARN del VHC inferiores al LIdC a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento, fue la variable principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC.

Ensayos clínicos en pacientes tratados previamente con AAD
Adultos tratados previamente con inhibidores de NS5A (POLARIS-1)
En la tabla 9 se presenta la RVS12 para el ensayo POLARIS-1 por genotipo del VHC. La mediana del tiempo transcurrido entre el fracaso del tratamiento con AAD anterior y la primera administración de Vosevi a pacientes incluidos en el estudio POLARIS-1 fue de 39 semanas (intervalo: 11 a 299 semanas). Ningún paciente del grupo del placebo alcanzó la RVS4.

Tabla 9: RVS12 en pacientes tratados previamente con inhibidor de NS5A por genotipo del VHC en el estudio POLARIS-1*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 263)								
	Total (todos los GT[a] (n = 263)	**GT-1**			**GT-2 (n = 5)**	**GT-3 (n = 78)**	**GT-4 (n = 22)**	**GT-5 (n = 1)**	**GT-6 (n = 6)**
		GT-1a (n = 101)	**GT-1b (n = 45)**	**Total[b] (n = 150)**					
RVS12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100 % (5/5)	95 % (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1) %	100 % (6/6)
Resultado en pacientes sin RVS									
Fracaso virológico durante el tratamiento[c]	<1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recaída[d]	2 % (6/261)	1 % (1/100)	0/45	1 % (1/149) %	0/5	5 % (4/78)	5 % (1/21)	0/1	0/6
Otros[e]	1 % (3/263)	2 % (2/101)	0/45	1 % (2/150)	0/5	0/78	5 % (1/22)	0/1	0/6

GT = genotipo
* Los inhibidores de NS5A previos más habituales fueron ledipasvir (LDV) (51 %), daclatasvir (27 %) y ombitasvir (11 %).
a. Una paciente con genotipo no determinado alcanzó la RVS12.
b. Cuatro pacientes presentaban subtipo del genotipo 1 distintos de los genotipos 1a o 1b; los 4 alcanzaron la RVS12.
c. Los datos farmacocinéticos del paciente que presentó fracaso durante el tratamiento virológico fueron compatibles con incumplimiento del tratamiento.
d. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
e. «Otros» incluye a los pacientes con datos ausentes y a los que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

Adultos tratados previamente con AAD que no habían recibido un inhibidor de NS5A (POLARIS-4)

En la tabla 10 se presenta la RVS12 por genotipo del VHC y el resultado virológico en el ensayo POLARIS-4. La mediana del tiempo transcurrido entre el fracaso de AAD anterior y la primera administración de Vosevi o de sofosbuvir/velpatasvir a pacientes inscritos en el estudio POLARIS-4 fue de 76 semanas (intervalo: 10 a 549 semanas).

Tabla 10: RVS12 por genotipo del VHC y resultado virológico en el estudio POLARIS-4

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 182)	**SOF/VEL 12 semanas (n = 151)**
Total con RVS12	**98 % (178/182)**	**90 % (136/151)**
Genotipo 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Genotipo 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Genotipo 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Genotipo 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Genotipo 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Genotipo 4	100 % (19/19)	0/0
Resultado en los pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/182	1% (1/151)
Recaída[b]	1% (1/182)	9% (14/150)
Otros[c]	2% (3/182)	0/151

a. La mayoría (85%) de los pacientes habían recibido antes una pauta con sofosbuvir que fracasó.
b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
c. «Otros» incluye a los pacientes con datos ausentes y a los que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudios clínicos en pacientes no tratados previamente con AAD

Adultos no tratados previamente con AAD con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC (POLARIS-2)

En la tabla 11 se presentan las RVS12, por genotipo del VHC y por resultado virológico en el ensayo POLARIS-2.

Tabla 11: RVS12 por genotipo del VHC y por resultado virológico en el ensayo POLARIS-2*

	SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 501)	**SOF/VEL 12 semanas (n = 440)**
Total de RVS12[a]	**95 % (477/501)**	**98 % (432/440)**
Genotipo 1[b]	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Genotipo 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Genotipo 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Genotipo 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Genotipo 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Genotipo 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Genotipo 5	94 % (17/18)	0/0
Genotipo 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
Resultado para los pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/501	0/440
Recaída[c]	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Otros[d]	1 % (3/501)	1 % (5/440)

* El 23 % de los pacientes inscritos en el ensayo POLARIS-2 había recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.
a. Dos pacientes con genotipo indeterminado en el grupo de SOF/VEL/VOX alcanzaron RVS12.
b. Dos pacientes con subtipos del genotipo 1 distintos de los genotipos 1a o 1b; ambos alcanzaron RVS12.
c. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
d. «Otros» incluye a los pacientes que no lograron una RVS12 y no cumplieron los criterios de fracaso virológico.

El tratamiento con Vosevi durante 8 semanas en el ensayo POLARIS-2 no demostró no inferioridad con respecto al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas con un margen especificado previamente del -5 %. La diferencia en la RVS12 se debió a que la tasa de respuesta fue menor en pacientes con infección por el genotipo y/o cirrosis. En pacientes infectados por el genotipo Ia sin cirrosis y tratados con Vosevi durante 8 semanas, el resultado se vio afectado por los siguientes factores basales: IMC ≥30 kg/m^2, VAR Q80K/L/R, IL28B no-CC, ARN del VHC ≥800 000 UI/ml. La RVS12 fue del 98 % con dos factores o menos, y del 81 % en pacientes con tres o cuatro factores. En la tabla 12 se presentan las RVS12 por genotipo del VHC y por situación con respecto a la cirrosis en el ensayo POLARIS-2.

Tabla 12: RVS12 por genotipo del VHC y por resultado virológico en pacientes tratados con Vosevi durante 8 semanas sin cirrosis o con cirrosis en el estudio POLARIS-2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	SOF/VEL/VOX 8 semanas	
	Sin cirrosis (411/501)	**Con cirrosis (90/501)**
Total de RVS12[a]	**96 % (395/411)**	**91 % (82/90)**
Genotipo 1[b]	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotipo 1a	92 % (109/118)[c]	90 % (46/51)
Genotipo 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Genotipo 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Genotipo 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Genotipo 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Genotipo 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Genotipo 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
Resultado para pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/411	0/90
Recaída[d]	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Otros[e]	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

a. Dos pacientes sin cirrosis con genotipo indeterminado en el grupo de SOF/VEL/VOX alcanzaron la RVS12.
b. Un paciente sin cirrosis presentó un subtipo del genotipo 1 distinto del 1a o del 1b; el paciente alcanzó la RVS12.
c. Se alcanzó la RVS12 en el 89 % de los pacientes con genotipo 1a inscritos en los Estados Unidos y en el 97 % de los pacientes con genotipo 1a en pacientes inscritos fuera de los Estados Unidos
d. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
e. «Otros» incluye a los pacientes con ausencia de datos y que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

Adultos no tratados previamente con AAD con infección por el genotipo 3 del VHC y cirrosis compensada (POLARIS-3)

En la tabla 13 se presentan las RVS12 y el resultado virológico del estudio POLARIS-3.

Tabla 13: RVS12 y resultado virológico en el estudio POLARIS-3 (genotipo 3 del VHC con cirrosis compensada)*

	SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 110)	**SOF/VEL 12 semanas (n = 109)**
RVS12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
Resultado para pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/110	1 % (1/109)
Recaída[a]	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Otros[b]	2 % (2/110)	2 % (2/109)

* El 29 % de los pacientes inscritos en el ensayo POLARIS-3 habían recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.
a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
b. «Otros» incluye a los pacientes con datos ausentes y que dejaron de recibir el tratamiento antes de la supresión virológica.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Vosevi incluyeron a 189 pacientes de edad igual o superior a 65 años (el 17 % del número total de pacientes de los ensayos clínicos de fases 2 y 3). Las tasas de respuesta observadas en los pacientes ≥65 años fueron similares a las de los pacientes <65 años en todos los grupos de tratamiento.

9. REACCIONES ADVERSAS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Vosevi se basó en los datos de ensayos clínicos de fases 2 y 3, en los que 1543 pacientes recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir durante 8 o 12 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 % para los pacientes que recibieron sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas. No hubo pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas que dejaran de recibir el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas.

A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen así: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); o poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100).

Tabla 14: reacciones adversas a medicamentos identificadas con Vosevi

Frecuencia	**Reacción adversa a fármaco**
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	dolor abdominal, disminución del apetito, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Poco frecuentes	erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes	mialgia
Poco feecuentes	calambres musculares
Exploraciones complementarias de laboratorio:	
Frecuentes	aumento de la bilirrubina total

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas
Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir utilizado en combinación con otro antiviral de acción directa se utiliza junto con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca (ver las secciones 7.1 y 7.2).

Resultados de laboratorio anómalos

Bilirrubina total
En los ensayos de fase 3 se observaron aumentos de la bilirrubina total menores o iguales a 1,5 x LSN en el 4 % de los pacientes sin cirrosis y en el 10 % de los pacientes con cirrosis compensada, debido a la inhibición de las PTAO1B1 y PTAO1B3 por voxilaprevir. Los niveles totales de bilirrubina disminuyeron tras finalizar el tratamiento con Vosevi.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar, o telefónicamente al 0800 220 2273.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis más altas documentadas de sofosbuvir, velpatasvir y voxilapevir fueron dosis únicas de 1200 mg, 500 mg y 900 mg, respectivamente. En ensayos con voluntarios sanos con sofosbuvir y velpatasvir no se observaron efectos adversos con estos niveles de dosis y los acontecimientos adversos fueron similares en frecuencia y gravedad a los notificados en los grupos de tratamiento con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con voxilaprevir 900 mg fueron diarrea (34 %), náuseas (17 %) y cefalea (9 %).

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de Vosevi. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay pruebas de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Vosevi consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente el principal metabolito circulante de sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53 %. Es poco probable que la hemodiálisis produzca una eliminación significativa de velpatasvir o de voxilaprevir, ya que estos medicamentos se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas.
"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

11. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.
El frasco contiene un gel desecante para protegerlo de la humedad.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar Vosevi a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener en su envase original. Protegido de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."
Elaborado en: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.
Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.
Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Fecha de última revisión: __/__

AR-MAR18-EU-JUL17 (v1.0)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VOSEVI™

SOFOSBUVIR 400 mg/VELPATASVIR 100 mg/VOXILAPREVIR 100 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada | Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VOSEVI™** contiene:

Sofosbuvir	400 mg
Velpatasvir	100 mg
Voxilaprevir	100 mg
Excipientes:	
Copovidona c	200 mg
Lactosa monohidrato	116,6 mg
Celulosa microcristalina	246,9 mg
Croscaramelosa sódica	104 mg
Dióxido de silicio coloidal	13 mg
Estearato de magnesio	19,5 mg
Alcohol polivinílico[1)]	15,6 mg
Dióxido de titanio[1)]	9,22 mg
Macrogol 3350[1)]	7,88 mg
Talco[1)]	5,77 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492) [1)]	0,44 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°7749 [1)]	0,05 mg
Óxido ferroso férrico [1)]	0,04 mg

[1)] *Se refiere a los componentes del Opadry II beige 85F170040*

Excipientes con efecto conocido:
Vosevi contiene lactosa monohidrato.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOSEVI.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VOSEVI?

Embarazo y lactancia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo
No se recomienda Vosevi durante el embarazo. No se conocen los efectos de Vosevi durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada, está en periodo de lactancia o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia
No dé el pecho durante el tratamiento con Vosevi. Algunos de los principios activos de Vosevi pueden pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Vosevi no debe afectar a su capacidad para conducir o usar cualquier herramienta o maquinaria.

Vosevi contiene lactosa
- **Si es intolerante a la lactosa o a otros azúcares debe informar a su médico.** Vosevi contiene lactosa monohidrato. Si es usted intolerante a la lactosa, o si le han dicho que es intolerante a otros azúcares, hable con su médico antes de tomar este medicamento.

¿Qué es VOSEVI?

Vosevi es un medicamento que contiene los principios activos sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir en un solo comprimido. Se administra a adultos de 18 años de edad y mayores para tratar una infección viral crónica (a largo plazo) del hígado llamada hepatitis C.

Los principios activos de este medicamento actúan de forma conjunta bloqueando tres proteínas diferentes que el virus de la hepatitis C necesita para crecer y reproducirse, lo que hace que la infección sea eliminada del organismo.

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con VOSEVI. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Quiénes no deben tomar VOSEVI?

No tome Vosevi
- **Si es alérgico** a sofosbuvir, a velpatasvir, a voxilaprevir o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

  →Si este es su caso, **no tome Vosevi e informe a su médico inmediatamente.**

- **Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
  - **carbamazepina, fenobarbital** y **fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
  - **rosuvastatina** (medicamento utilizado para reducir el colesterol y el riesgo de determinados acontecimientos cardiovasculares);
  - **dabigatrán** (medicamento utilizado para impedir que se formen coágulos);
  - medicamentos que contienen **etinilestradiol**, incluidos muchos anticonceptivos.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VOSEVI?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico si:

- **padece problemas hepáticos** distintos de la hepatitis C, por ejemplo
  - **si padece** o ha padecido infección por el virus de la **hepatitis B**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
  - **si se ha sometido a un trasplante hepático.**
- **está tomando un tratamiento contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),** ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Vosevi si:

- toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar otros tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).

Consulte inmediatamente a su médico si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimiento

Análisis de sangre
Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Vosevi. Esto es para que:

- Su médico pueda decidir si debe tomar Vosevi y durante cuánto tiempo.
- Su médico pueda confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

Niños y adolescentes
No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de Vosevi en niños y adolescentes.

- **Pida consejo a un médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar **las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido** ya que pueden reducir la cantidad de velpatasvir presente en la sangre. Entre estos medicamentos figuran:
  - antiácidos (como el hidróxido de aluminio/magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de Vosevi.
  - inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). Si necesita tomar dosis altas de estos medicamentos su médico puede darle otro, o ajustar la dosis del que está tomando;.
  - antagonistas de los receptores H_2 (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Si necesita dosis altas de estos medicamentos, su médico puede darle un medicamento distinto en su lugar o ajustar la dosis del que está tomando.

Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Vosevi presente en la sangre. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico le dará un medicamento distinto para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar dicho medicamento.

- Si toma **warfarina u otros medicamentos similares** que se denominan antagonistas de la vitamina K, para fluidificar la sangre, pida consejo a un médico o farmacéutico. Puede que haya que hacerle análisis de sangre más a menudo para medir la coagulación.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

¿Cómo tomar VOSEVI?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada
La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día durante 8 o 12 semanas**.

Trague el comprimido entero acompañado de alimentos. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo.

Problemas renales
Si **tiene problemas renales** o si recibe **diálisis** dígaselo a su médico, porque Vosevi no ha sido evaluado plenamente en pacientes con problemas renales graves.

Problemas hepáticos
No debe utilizar Vosevi si tiene problemas hepáticos moderados o intensos.

Si está tomando un antiácido, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de Vosevi.

Si vomita después de tomar Vosevi esto puede afectar a la cantidad de Vosevi en la sangre. Esto puede hacer que Vosevi funcione peor.

- Si vomita en **menos de 4 horas después** de tomar Vosevi, tome otro comprimido.
- Si vomita tras **más de 4 horas después** de tomar Vosevi, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado.

Si interrumpe el tratamiento con VOSEVI

Si toma más Vosevi del que debe
Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada de Vosevi puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos de este medicamento (*ver sección Posibles efectos adversos*).

Debe ponerse en contacto con su médico o con el servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Tenga consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Si olvidó tomar Vosevi
Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si omite una dosis, calcule cuánto tiempo hace que tomó el último comprimido de Vosevi:

- **Si se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma Vosevi habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma Vosevi habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis juntas).

No interrumpa el tratamiento con Vosevi
No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que el medicamento consiga tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Otros medicamentos y VOSEVI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si no está seguro consulte a su médico o farmacéutico.

Algunos medicamentos no se deben tomar con Vosevi. Si lo toma con ellos, puede que sus medicamentos dejen de funcionar correctamente, o empeorar los efectos adversos. El efecto de su medicamento puede disminuir si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos.

- **Rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis);
- **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum* – medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión);
- **Carbamazepina, fenobarbital** y **fenitoína** (medicamentos que se utilizan para tartar la depresión y prevenir las convulsiones);
- **Rosuvastatina** (medicamento utilizado para reducir el colesterol o el riesgo de determinados acontecimientos cardiovasculares);
- **Dabigatrán** (medicamento utilizado para impedir que se formen coágulos);
- Medicamentos que contienen **etinilestradiol**, incluidos muchos anticonceptivos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- **amiodarona,** utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular.
- **rifapentina** (un antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
- **oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir convulsiones).
- **tenofovir disoproxilo fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxilo fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **atazanavir, efavirenz o lopinavir**, utilizado para tratar la infección por el VIH.
- **digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos.
- **modafinilo**, utilizado para tratar trastornos del sueño.
- **pravastatina** u **otras estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol.
- **ciclosporina**, que se utiliza para deprimir el sistema inmunitario.

Tomar Vosevi con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando. Este cambio podría ser de Vosevi o de otro medicamento que esté tomando.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

→ **Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos u otros medicamentos.**

¿Qué debo evitar mientras tomo VOSEVI?

No dé el pecho durante el tratamiento con VOSEVI. Ver sección *"¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VOSEVI?"*

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o mas de los principios activos de VOSEVI. No tome los medicamentos mencionados en la sección *"¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VOSEVI?"*

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VOSEVI?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes
(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- dolor de cabeza
- diarrea
- malestar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes
(pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- dolor de estómago
- disminución del apetito
- vómitos
- dolor muscular (mialgia)
- anomalía en una prueba de función hepática (bilirrubina total)

Efectos adversos infrecuentes
(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- calambres musculares
- erupción cutánea

→ **Si considera que alguno de estos efectos adversos es grave, informe a su médico.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar ó llamando al teléfono 0800 220 2273.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿Como debo conservar VOSEVI?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservar Vosevi en su envase original, a temperatura ambiente hasta 30°C. Proteger de la humedad. Mantenga el envase bien cerrado.

Mantener todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos son comprimidos de color beige con «GSI» grabado por un lado y «3» por el otro. El comprimido mide 20 mm de longitud y 10 mm de anchura.

Los comprimidos se presentan en frascos de plástico con tapones a prueba de niños. Todos los frascos llevan un desecante con gel de sílice (desecante) que debe quedar dentro del frasco para proteger a los comprimidos. El desecante con gel de sílice va en una bolsita o contenedor aparte que no debe tragarse.

Están disponibles en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos..

¿Cuáles son los componentes de VOSEVI?

- **Los principios activos son** sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir. Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir.

- **Los demás componentes son**
  Núcleo del comprimido:
  Sílica coloidal anhidra, copovidona, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

  Cubierta pelicular:
  Óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, oxido ferroso férrico, macrogol 3350, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio.

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Elaborado en: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.
Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.
Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº
Fecha de última revisión: __/__

AR-MAR18-EU-JUL17 (v1.0)

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia

anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

45

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ROTULO PRIMARIO

VOSEVI™

SOFOSBUVIR 400 mg/VELPATASVIR 100 mg/VOXILAPREVIR 100 mg

28 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VOSEVI™** contiene:

Sofosbuvir	400 mg
Velpatasvir	100 mg
Voxilaprevir	100 mg
Excipientes:	
Copovidona c	200 mg
Lactosa monohidrato	116,6 mg
Celulosa microcristalina	246,9 mg
Croscaramelosa sódica	104 mg
Dióxido de silicio coloidal	13 mg
Estearato de magnesio	19,5 mg
Alcohol polivinílico[1)]	15,6 mg
Dióxido de titanio[1)]	9,22 mg
Macrogol 3350[1)]	7,88 mg
Talco[1)]	5,77 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492) [1)]	0,4 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°7749 [1)]	0,05 mg
Óxido ferroso férrico [1)]	0,04 mg

[1)] *Se refiere a los componentes del Opadry II beige 85F170040*

Este medicamento contiene lactosa.

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C. Protegido de la humedad.

Mantener el frasco bien cerrado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Elaborado en: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº

LOTE: **VENCIMIENTO:**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia

anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ROTULO SECUNDARIO

VOSEVI™
SOFOSBUVIR 400 mg/VELPATASVIR 100 mg/VOXILAPREVIR 100 mg
28 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Irlandesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de VOSEVI™ contiene:

Sofosbuvir	400 mg
Velpatasvir	100 mg
Voxilaprevir	100 mg
Excipientes:	
Copovidona	200 mg
Lactosa monohidrato	116,6 mg
Celulosa microcristalina	246,9 mg
Croscaramelosa sódica	104 mg
Dióxido de silicio coloidal	13 mg
Estearato de magnesio	19,5 mg
Alcohol polivinílico[1)]	15,6 mg
Dióxido de titanio[1)]	9,22 mg
Macrogol 3350[1)]	7,88 mg
Talco[1)]	5,77 mg
Óxido de hierro amarillo (CIN°77492) [1)]	0,4 mg
Óxido de hierro rojo (CIN°7749 [1)]	0,05 mg
Óxido ferroso férrico [1)]	0,04 mg

[1)] *Se refiere a los componentes del Opadry II beige 85F170040*

Este medicamento contiene lactosa..

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C. Protegido de la humedad.

Mantener el frasco bien cerrado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

© 2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Elaborado en: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº

LOTE: **VENCIMIENTO:**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia

anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973

2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

22 de abril de 2019

DISPOSICIÓN N° 3051

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58943

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000127-18-7

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
SOFOSBUVIR 400 mg - VELPATASVIR 100 mg - VOXILAPREVIR 100 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	655826

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 03 DE ABRIL DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 3051

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58943

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: GILEAD SCIENCES IRELAND UC

Representante en el país: GADOR S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VOSEVI

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR - VELPATASVIR - VOXILAPREVIR

Concentración: 400 mg - 100 mg - 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SOFOSBUVIR 400 mg - VELPATASVIR 100 mg - VOXILAPREVIR 100 mg

Excipiente (s)
COPOVIDONA 200 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 116,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 246,9 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 104 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 13 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 19,5 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 15,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 9,22 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 7,88 mg CUBIERTA 1
TALCO 5,77 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,44 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,05 mg CUBIERTA 1
OXIDO FERROSO FERRICO 0,04 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: UN FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA HUMEDAD. MANTENER EL FRASCO BIEN CERRADO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AP56

Acción terapéutica: ANTIVIRAL DE ACCIÓN DIRECTA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GILEAD SCIENCES IRELAND UC	IDA BUSINESS AND TECHNOLOGY PARK, CARRIGTOHILL, CO. CORK		IRLANDA (IRLANDA)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GILEAD SCIENCES IRELAND UC	IDA BUSINESS AND TECHNOLOGY PARK, CARRIGTOHILL, CO. CORK		IRLANDA (IRLANDA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

GADOR S.A.	1256-16	DARWIN 429	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: IRLANDA (IRLANDA)

País de origen: IRLANDA (IRLANDA)

País de procedencia del producto: IRLANDA (IRLANDA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) añosa partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000127-18-7

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-