



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-34866196-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-34866196-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR SA representante en Argentina de GILEAD SCIENCES IRELAND UC solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VOSEVI / SOFOSBUVIR – VELPATASVIR – VOXILAPREVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / SOFOSBUVIR 400 mg – VELPATASVIR 100 mg - VOXILAPREVIR 100 mg; aprobada por Certificado N° 58943.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR SA representante en Argentina de GILEAD SCIENCES IRELAND UC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VOSEVI / SOFOSBUVIR – VELPATASVIR – VOXILAPREVIR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / SOFOSBUVIR 400 mg – VELPATASVIR 100 mg - VOXILAPREVIR 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-61693301-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-61694239-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58943, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-34866196-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.09.29 00:05:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.29 00:05:11 -03:00

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	200 mg
Lactosa monohidrato	116,6 mg
Celulosa microcristalina	246,9 mg
Croscarmelosa 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: **J05AP56**

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

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 AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ y de la C_{máx} para GS-331007 (n = 1593) fueron de 12834 ng•h/ml y de 744 ng/ml, respectivamente. El AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ y de la C_{máx} para velpatasvir (n = 1595) fueron de 4041 ng•h/ml y de 311 ng/ml, respectivamente. Con respecto a los sujetos sanos, (n = 137), el AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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 [¹⁴C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-velpatasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-voxilaprevir en pacientes sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-velpatasvir, la mayor parte (>98 %) de la radioactividad en el 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-velpatasvir, la recuperación total media de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-voxilaprevir, la recuperación total media de radioactividad [¹⁴C] 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.

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

En la Tabla 1 se muestra un resumen del efecto de diferentes grados de insuficiencia renal (IR) sobre las exposiciones a los componentes de Vosevi comparado con sujetos con función renal normal, como se describe en el texto a continuación.

Tabla 1: Efecto de diferentes grados de insuficiencia renal sobre las exposiciones (AUC) a SOF, GS-331007, velpatasvir y voxilaprevir comparado con sujetos con función renal normal

	Sujetos negativos para el VHC				Sujetos infectados por el VHC		
	IR leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/ $1,73m^2$)	IR moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/ $1,73m^2$)	IR grave (TFGe < 30 ml/min/ $1,73 m^2$)	NT que precisa diálisis		IR grave (TFGe < 30 ml/min/ $1,73 m^2$)	NT que precisa diálisis
				Administrado 1 h antes de la diálisis	Administrado 1 h después de la diálisis		
Sofosbuvir	1,6 veces \uparrow	2,1 veces \uparrow	2,7 veces \uparrow	1,3 veces \uparrow	1,6 veces \uparrow	~ 2 veces \uparrow	1,8 veces \uparrow
GS-331007	1,6 veces \uparrow	1,9 veces \uparrow	5,5 veces \uparrow	≥ 10 veces \uparrow	≥ 20 veces \uparrow	~ 7 veces \uparrow	18 veces \uparrow
Velpatasvir	-	-	1,5 veces \uparrow	-	-	-	1,4 veces \uparrow
Voxilaprevir	-	-	1,7 veces \uparrow	-	-	-	-

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/ $1,73 m^2$). 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.

En pacientes infectados por el VHC con insuficiencia renal grave tratados con 200 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) o con 400 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) durante 24 semanas o con 90/40 mg de ledipasvir / sofosbuvir (n = 18) durante 12 semanas, la farmacocinética de sofosbuvir y de GS-331007 fue consistente con la observada en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave.

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). Voxilaprevir no se elimina por vía renal.

Adicionalmente 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). La farmacocinética de voxilaprevir no ha sido estudiada en sujetos con NT que requerían diálisis (ver sección 4).

Las farmacocinéticas de sofosbuvir, GS-331007, y velpatasvir se estudiaron en pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis tratados con 400/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir una vez al día durante 12 semanas, y se compararon con los pacientes sin insuficiencia renal en los ensayos de fase 2/3 de sofosbuvir/velpatasvir.

Aunque las exposiciones de la combinación de dosis fija de sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir, y voxilaprevir no se evaluaron directamente en pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis tras la administración de Vosevi, se espera que las exposiciones de sofosbuvir, GS-331007 y

velpatasvir sean similares a las observadas después de la administración de 400/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis.

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 AUC₀₋₂₄ del sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC₀₋₂₄ 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 insuficiencia 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 % (CE₅₀) 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 2. Los valores de CE₅₀ de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a aislados clínicos se presentan en la tabla 3.

Tabla 2: 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 3: 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.

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 11), 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.

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 12), 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 13), 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 14), 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 NS5A en 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 4.

Tabla 4: 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

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 5.

Tabla 5: 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 RVS12 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 6.

Tabla 6: 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.

Los datos sobre la seguridad de Vosevi son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que requerían hemodiálisis. Vosevi no se ha estudiado en pacientes con NT que requerían diálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Vosevi se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver secciones 3.2.1, 3.2.2, 7 y 9).

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.

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 (gp-P) y/o inductores fuertes del citocromo P450 (CYP); (p. ej., carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina, e hierba de San Juan) (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

Bradycardia intensa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir 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. 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.

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 una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHC /VHB corren riesgo de reactivación del VHB, por lo que deben ser vigilados y tratados de conformidad con las directrices clínicas vigentes.

Insuficiencia renal

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) y NT que requerían hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Vosevi se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver las secciones 3.2.1, 3.2.2 y 9).

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 gp-P o de las CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o de las CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbazepina o rifapentina) 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 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.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con AAD contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con AAD se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando inicie el tratamiento con AAD.

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 gp-P, 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 7). Dabigatrán etexilato (sustrato de la gp-P) y rosuvastatina (sustrato de PTAO1B y de BCRP) están contraindicados (ver sección 6 y tabla 7).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Vosevi

Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevil son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P y PRCM. Velpatasvir y voxilaprevil 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 voxilaprevil principalmente por CYP3A4.

Medicamentos que pueden reducir la exposición plasmática de Vosevi

Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P y/ o inductores potentes de las CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hierba de San Juan,) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevil, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. El uso de dichos medicamentos con Vosevi está contraindicado (ver sección 6 y tabla 7).

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o de las CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcarbacepina o rifapentina o) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevil, 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 7).

Medicamentos que pueden aumentar la exposición plasmática de Vosevi

La administración concomitante con medicamentos que inhiben la gp-P o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevil. Los medicamentos que inhiben la PTAO1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de velpatasvir o la de voxilaprevil. No se recomienda la administración de inhibidores potentes de la PTAO1B (p. ej., ciclosporina) con Vosevi (ver sección 7 y tabla 7). 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 gp-P, 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).

Impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

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 aminotransferasa (ALT), y está contraindicado (ver sección 6 y la tabla 7).

Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

En la tabla 7 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 7: 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					
<i>Antiácidos</i>					
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi.
<i>Antagonistas de los receptores de H₂</i>					
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)	<i>Observados:</i> 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	↔	↔		

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)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>					
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)	<i>Observados:</i> 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)	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		

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. <i>Previsto:</i> ↔ 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 gp-P)	No se ha estudiado el efecto sobre velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observados:</i> Digoxina				
		↑ 1,88 (1,71, 2,08)	↑ 1,34 (1,13, 1,60)		

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}	
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 gp-P)	No se ha estudiado el efecto sobre las concentraciones de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato (ver sección 6).
	<i>Observados:</i> Dabigatrán	↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Edoxabán (Inhibición de la PTAO1B1)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ 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.
ANTIÉPILEPTICOS					
Fenitoína Fenobarbital (Inducción de la gp-P y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 6).
Carbamazepina (Inducción de la gp-P y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con carbamazepina (ver sección 6).
	<i>Observada:</i> Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		

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}	
ANTIFÚNGICOS					
Ketoconazol (Inhibición de la gp-P y de la CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ 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 Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Inhibición de la gp-P y de la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. <i>Previsto:</i> ↔ Ketoconazol <i>Observados:</i> 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. <i>Previsto:</i> ↔ 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	<i>Observados:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

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. <i>Previsto:</i> ↔ 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	<i>Observados:</i> 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 gp-P y de las CYP)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a rifampicina. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg una vez al día) + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^f	<i>Observados:</i> 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 (Inducción de la gp-P y de las CYP)	Interacción no estudiada Esperada ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rifabutina (ver sección 6).
	<i>Observada:</i>	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		

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}	
Rifapentina (Inducción de la gp-P y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con rifapentina (ver sección 7).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Tenofovir disoproxilo fumarato (Inhibición de la gp-P)	Se ha demostrado que Vosevi aumenta la exposición al tenofovir (inhibición de la gp-P). 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 <i>Previsto:</i> ↓ Voxilaprevir				Se desaconseja la administración concomitante de Vosevi con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (ver sección 7).
	<i>Observados:</i>				
	Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14, 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43, 0,64)	↓ 0,47 (0,39, 0,57)	↓ 0,43 (0,36, 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (200/25/25 mg una vez al día) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f	<i>Observados:</i>				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Rilpivirina	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

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 gp-P y la CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir ni ritonavir. <i>Previsto:</i> ↔ 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.
	<i>Observados:</i> Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)		
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		
Darunavir potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) ^{l+} + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P y la CYP3A)	<i>Observados:</i> 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)	
Lopinavir (Inhibición de la PTAO1B)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan lopinavir.

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) ^k + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) ^j + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^{f, h}	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				No es necesario ajustar la dosis de Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	<i>Observados:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg una vez al día) ^l + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) ^f (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P/PRCM y la CYP3A)	<i>Observados:</i> 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 <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.
	<i>Observados:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

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}	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (Inducción de la gp-P y de las CYP)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con la hierba de San Juan (ver sección 6).
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA					
Atorvastatina	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Prevista:</i> ↔ Voxilaprevir				Atorvastatina puede administrarse con Vosevi en una dosis que no supere a 20 mg de atorvastatina.
Atorvastatina (40 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) ^f	<i>Observadas:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		
Rosuvastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ 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)	<i>Observados:</i> 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. <i>Previsto:</i> ↔ 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)	<i>Observados:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		

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}	
Otras estatinas (Inhibición de la PTAO1B)	No se ha estudiado el efecto sobre 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.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ 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	<i>Observados:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		
INMUNOSUPRESORES					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) ^f + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^e (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P o la PRCM)	<i>Observados:</i> 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. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrólimus. al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una

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}	
Tacrolimus (5 mg en una sola dosis) ^e + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) ^f	<i>Observados:</i> Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,09 (0,84, 1,40)		vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,43)	↑ 1,13 (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	<i>Observados:</i> Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi está contraindicado con medicamentos que contienen etinil estradiol (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. <i>Previsto:</i> ↔ 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.

j. Administrado como emtricitabina, tenofovir disoproxilo fumarato, combinación de dosis fijas.

k. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 50-200 %.

l. 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 teratogénicos 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 carcinogénesis 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

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 en un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con ratas con exposiciones hasta 67 veces y 5 veces superiores a la exposición en humanos, respectivamente.

Velpatasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos 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 teratogénico 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 humana 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).

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 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 m²) 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 8. En la tabla 9 se detallan las características demográficas y basales de todos los estudios.

Tabla 8: ensayos realizados con Vosevi

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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Tabla 9: Características demográficas y basales de los pacientes inscritos en los estudios POLARIS-1, -2, -3 y -4

Características de los pacientes	Estudios con pacientes tratados previamente con AAD		Estudios con pacientes no tratados previamente con AAD	
	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)
<i>Raza</i>				
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)
<i>Genotipo</i>				
Genotipo 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Genotipo 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Genotipo 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Genotipo 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Genotipo 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Genotipo 5	<1 % (1)	0	2 % (18)	0
Genotipo 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
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)
<i>Centro</i>				
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 10 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 10: RVS12 en pacientes tratados previamente con inhibidor de NS5A por genotipo del VHC en el estudio POLARIS-1*

	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)
<i>Resultado en pacientes sin RVS</i>									
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 11 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 11: 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
<i>Resultado en los pacientes sin RVS</i>		
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.

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 12 se presentan las RVS12, por genotipo del VHC y por resultado virológico en el ensayo POLARIS-2.

Tabla 12: 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)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>		
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 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 1a sin cirrosis y tratados con Vosevi durante 8 semanas, el resultado se vio afectado por los siguientes factores basales: IMC ≥ 30 kg/m², 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 13 se presentan las RVS12 por genotipo del VHC y por situación con respecto a la cirrosis en el ensayo POLARIS-2.

Tabla 13: 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

	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)
<i>Resultado para pacientes sin RVS</i>		
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 14 se presentan las RVS12 y el resultado virológico del estudio POLARIS-3.

Tabla 14: 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)
<i>Resultado para pacientes sin RVS</i>		
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.

Adultos tratados previamente con pautas que contienen sofosbuvir/velpatasvir

Se evaluó Vosevi durante 12 semanas en pacientes que habían sido tratados previamente con pautas que contienen sofosbuvir/velpatasvir. La mediana del tiempo hasta el retratamiento fue de 414 días (intervalo: 198-1271). De los 31 pacientes incluidos, el 74 % (23/31) eran hombres, el 81 % (25/31) eran de raza blanca, el 71 % (22/31) tenían un índice de masa corporal basal $<30 \text{ kg/m}^2$, el 48 % (15/31) tenían cirrosis compensada, el 58 % (18/31) habían recibido previamente sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, y el 42 % (13/31) habían recibido previamente sofosbuvir y velpatasvir. La mayoría de los sujetos infectados por VHC presentaban genotipo 1 [61% (19/31), (1a, 48 % (15/31); 1b, 13 % (4/31))] o genotipo 3 [26 % (8/31)]. La tasa global de RVS12 fue del 100 % (31/31).

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

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos fase 2 y 3 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. En los estudios clínicos pivotaes fase 2 y 3 no hubo pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas que dejaran de recibir el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas.

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de reacciones adversas de Vosevi esta basada en los datos de seguridad de los estudios clínicos y la experiencia postcomercialización. En la Tabla 15 se presentan todas las 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) o muy raras ($<1/10.000$).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir utilizado en combinación con amiodarona u otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardíaca (ver las secciones 7.1 y 7.2).

Tabla 15: reacciones adversas a medicamentos identificadas con Vosevi

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

^a Reacción adversa identificada a través de la vigilancia posterior a la comercialización de productos que contienen sofosbuvir/velpatasvir.

Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

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.

Pacientes con insuficiencia renal

Se ha estudiado la seguridad de sofosbuvir en combinación a dosis fija con ledipasvir o velpatasvir en 154 pacientes con NT que requerían diálisis (Estudio 4062 y Estudio 4063). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

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

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 voxilaprevir 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.

© 2020 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.

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

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.943

Fecha de última revisión: __/__/__

AR-MAY20-EU-JAN20 (v2.0)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-34866196 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.15 19:04:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.15 19:04:42 -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	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

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** (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?

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).
- padece diabetes. Tras comenzar con Vosevi puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su medicación antidiabética. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Vosevi, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

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 H₂ (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.
- Su función hepática puede cambiar con el tratamiento para la hepatitis C y, por lo tanto, puede afectar a otros medicamentos (p. ej., medicamentos utilizados para inhibir su sistema inmunitario, etc.). Es posible que su médico deba vigilar estrechamente estos otros medicamentos que está tomando y hacer ajustes después de comenzar el tratamiento con Vosevi.

¿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.

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** (medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión);
- **Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos que se utilizan para tratar 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.
- **atorvastatina, 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.

→ **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 más 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)
- erupción

Efectos adversos infrecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- calambres musculares
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema)

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento con sofosbuvir:

No se conoce la frecuencia de los siguientes efectos adversos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- erupción generalizada grave con descamación de la piel que puede ir acompañada de fiebre, síntomas pseudogripales, ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales (síndrome de Stevens Johnson).

→ **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 del 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?

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, óxido ferroso férrico, macrogol 3350, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio.

© 2020 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.

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

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.943

Fecha de última revisión: __/__/__

AR-MAY20-EU-JAN20 (v2.0)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-34866196 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.15 19:07:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.15 19:07:33 -03:00