

VOSEVI®

(sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Comprimidos revestidos 400 / 100 mg / 100 mg

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VOSEVI®
sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir

APRESENTAÇÃO

VOSEVI® é apresentado em frascos contendo 28 comprimidos revestidos. Cada comprimido contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir e 100 mg de voxilaprevir. Cada frasco contém um dissecante de sílica gel.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: copovidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vosevi é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) com (ver itens 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR):

- infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com um regime contendo um inibidor de NS5A;
- infecção pelo genótipo 1a ou 3 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, mas não tratados com um inibidor de NS5A; ou
- infecção pelo genótipo 3 não tratados previamente com antivirais de ação direta.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) foi avaliada em quatro estudos de Fase 3, dois estudos com pacientes com experiência a tratamento com AAD (antiviral de ação direta) e dois estudos com pacientes virgens ao tratamento com AAD, com infecção pelos genótipos 1 a 6 do VHC sem cirrose ou com cirrose compensada.O desenho dos estudos são resumidos na Tabela 1. A Tabela 2 descreve os dados demográficos e as características no início de todos os estudos.

Tabela 1: Desenhos dos estudos realizados com Vosevi

Estudo	População	Braços e duração do estudo (Número de pacientes tratados)	Informações adicionais do estudo
POLARIS-1 (GS-US-367-1171: randomizado, em dupla ocultação)	Pacientes com experiência ao tratamento com inibidor da NS5A, GT1-6, com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=263)• Placebo 12 semanas (N=152)	Estudo controlado por placebo no qual os pacientes com infecção por GT1 foram randomizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX ou placebo durante 12 semanas. Os pacientes com infecção por GT2-6 foram inscritos apenas no grupo SOF/VEL/VOX de 12 semanas.
POLARIS-4 (GS-US-367-1170: regime aberto)	Pacientes com experiência ao tratamento com AAD (que não tinham recebido um inibidor da NS5A), GT1-6, com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=182)• SOF/VEL 12 semanas (N=151)	Os pacientes com infecção por GT1-3 foram randomizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL durante 12 semanas. Os pacientes com infecção por GT4-6 foram inscritos apenas no grupo SOF/VEL/VOX de 12 semanas.
POLARIS-2 (GS-US-367-1172: regime aberto)	Pacientes sem experiência ao tratamento com AAD, GT 1, 2, 4, 5 ou 6, com ou sem cirrose; GT 3 sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=501)• SOF/VEL 12 semanas (N=440)	Os pacientes com GT1-4 foram randomizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX durante 8 semanas ou SOF/VEL durante 12 semanas. Os pacientes com infecção por GT5-6 foram inscritos apenas no grupo SOF/VEL/VOX de 8 semanas.
POLARIS-3 (GS-US-367-1173: regime aberto)	Pacientes sem experiência ao tratamento com AAD, com GT 3 e cirrose	<ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=110)• SOF/VEL 12 semanas (N=109)	Os pacientes foram randomizados numa razão de 1:1 para SOF/VEL/VOX durante 8 semanas ou SOF/VEL durante 12 semanas.

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

Tabela 2: Dados demográficos e características dos pacientes incluídos nos estudos POLARIS-1, -2, -3 e -4

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

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

*Ensaio clínico em pacientes com experiência a tratamento com AAD
 Adultos com experiência a tratamento com inibidor da NS5A (POLARIS-1)*

A Tabela 3 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC para o estudo POLARIS-1. O tempo mediano entre a falha de um AAD anterior e a primeira dose de Vosevi para os pacientes incluídos no POLARIS-1 foi de 39 semanas (intervalo: 11 a 299 semanas). Nenhum paciente no grupo de placebo obteve RVS4.

Tabela 3: RVS12 em pacientes com experiência a tratamento com inibidor da NS5A por genótipo de VHC no estudo POLARIS-1*

	SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 263)								
	Total (todos os GTs) ^a (n = 263)	GT-1			GT-2 (n = 5)	GT-3 (n = 78)	GT-4 (n = 22)	GT-5 (n = 1)	GT-6 (n = 6)
		GT-1a (n = 101)	GT-1b (n = 45)	Total ^b (n = 150)					
RVS12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
<i>Resultados em pacientes sem RVS</i>									
Falha virológica sob tratamento ^c	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Recidiva ^d	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
Outros ^e	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT = genótipo

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

a. Um paciente com genótipo indeterminado obteve RVS12.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Ensaio clínico em pacientes sem experiência ao tratamento com AAD
Adultos sem experiência ao tratamento com AAD com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 do VHC
(POLARIS-2)*

A Tabela 5 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC e os resultados virológicos para o estudo POLARIS-2.

Tabela 5: RVS12 por genótipo do VHC e resultados virológicos no estudo POLARIS-2*

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

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

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

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

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

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

O tratamento com Vosevi durante 8 semanas no POLARIS-2 não demonstrou não-inferioridade ao tratamento com sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas com uma margem predeterminada de -5%. A diferença na RVS12 deveu-se a uma taxa mais baixa de resposta nos pacientes com infecção pelo genótipo 1a e/ou cirrose. Nos pacientes com genótipo 1a sem cirrose tratados com Vosevi durante 8 semanas, o resultado foi influenciado pelos seguintes fatores no início do estudo: IMC ≥ 30 kg/m², VAR Q80K/L/R, IL28B não CC, RNA do VHC ≥ 800.000 UI/mL. A RVS12 foi de 98% entre os pacientes com dois ou menos fatores e de 81% entre os pacientes com três ou quatro fatores. A Tabela 6 apresenta a RVS12 por genótipo de VHC, por estado de cirrose, no estudo POLARIS-2.

Tabela 6: RVS12 por genótipo do VHC e resultados virológicos em pacientes que receberam Vosevi durante 8 semanas, sem cirrose ou com cirrose, no estudo POLARIS-2

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

- a. Dois pacientes sem cirrose e com genótipo indeterminado no grupo SOF/VEL/VOX obtiveram RVS12.
 b. Um paciente sem cirrose apresentava um subtipo do genótipo 1 que não o genótipo 1a ou genótipo 1b; o paciente obteve RVS12.
 c. A RVS12 é de 89% em pacientes com genótipo 1a inscritos em centros dos EUA e de 97% em pacientes com genótipo 1a em centros fora dos EUA.
 d. O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.
 e. Outros inclui pacientes com dados em falta e pacientes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

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

A Tabela 7 apresenta a RVS12 e os resultados virológicos para o estudo POLARIS-3.

Tabela 7: RVS12 e resultados virológicos no estudo POLARIS-3 (genótipo 3 do VHC com cirrose compensada)*

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

- * 29% dos pacientes inscritos no POLARIS-3 tinham recebido tratamento prévio com um regime à base de interferon.
 a. O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA do VHC < LIQ no momento da última avaliação sob tratamento.
 b. Outros inclui pacientes com dados em falta e pacientes que descontinuaram o tratamento antes da supressão virológica.

Idosos

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O sofosbuvir é um inibidor pangenotípico da RNA polimerase NS5B do VHC, RNA-dependente, que é indispensável para a replicação viral. O sofosbuvir é um nucleotídeo pró-fármaco que é submetido ao metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), o qual pode ser incorporado ao RNA do VHC pela polimerase NS5B e atua como um finalizador de cadeia. No ensaio bioquímico, o GS-461203 inibiu a atividade polimerase da NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a do VHC. O GS-461203 não é um inibidor das DNA e RNA polimerases humanas, nem é um inibidor da RNA polimerase mitocondrial.

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

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

Atividade antiviral

Os valores da concentração efetiva 50% (CE₅₀) do sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra replicons de comprimento completo ou quiméricos que codificam sequências da NS5B, NS5A e protease NS3 das sequências laboratoriais são apresentados na Tabela 8. Os valores da CE₅₀ de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra isolados clínicos são apresentados na Tabela 9.

Tabela 8. Atividade de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra replicons laboratoriais de comprimento completo ou quiméricos

Genótipo dos replicons	CE ₅₀ do sofosbuvir, nM ^a	CE ₅₀ do velpatasvir, nM ^a	CE ₅₀ do voxilaprevir, nM ^a
1a	40	0,014	3,9 ^e
1b	110	0,016	3,3 ^e
2a	50	0,005-0,016 ^c	3,7-4,5 ^e
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c	1,8-6,6 ^f
3a	50	0,004	6,1 ^f
4a	40	0,009	2,9 ^e
4d	33	0,004	3,2 ^e
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d	1,9 ^f
6a	14-25 ^b	0,006-0,009	3,0-4,0 ^e
6e	ND	0,130 ^d	0,33 ^f
6n	ND	ND	2,9 ^f

ND: Não disponível

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

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

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

d. Dados de um replicon quimérica da NS5A portador dos aminoácidos 9-184 da NS5A.

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

f. Dados obtidos de replicons transitoriamente transfectadas.

Tabela 9: Atividade do sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir contra replicons transitórias contendo NS5A, NS5B ou protease NS3 de isolados clínicos

Genótipo dos replicons	Replicons de isolados clínicos contendo NS5B		Replicons de isolados clínicos contendo NS5A		Replicons de isolados clínicos contendo protease NS3	
	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do velpatasvir, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana do voxilaprevir, nM (intervalo)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)	58	0,59 (0,14-19,16)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)	29	0,50 (0,19-2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 ND
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

ND: Não disponível

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

Resistência

Em cultura de células

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

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

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

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

Resistência cruzada em cultura celular

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

Nos estudos clínicos

Estudos em pacientes com experiência ao tratamento com AAD

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

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

Estudos em pacientes sem experiência ao tratamento com AAD

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

No POLARIS-3, no grupo de tratamento que recebeu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver Tabela 7), 2 dos 110 (2%) pacientes (genótipo 3) qualificaram-se para análise da resistência devido a recidiva. Não foram observadas VARs do IN da NS3, NS5A ou NS5B nestes pacientes. No grupo de tratamento que recebeu sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, 2 dos 109 (2%) pacientes qualificaram-se para análise da resistência devido a falha virológica. Ambos os pacientes apresentavam vírus com VAR Y93H da NS5A no momento da falha. Não foram observadas VARs do IN da NS3 ou NS5B nestes pacientes.

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

Estudos em pacientes com experiência ao tratamento com AAD

Foram realizadas análises para explorar a associação entre as VARs da NS3 e NS5A preexistentes no início do estudo e os resultados do tratamento nos pacientes que tinham recebido tratamento prévio com regimes de AAD e que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas no POLARIS-1 e POLARIS-4. Estas são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: RVS12 em pacientes com experiência ao tratamento com AAD com ou sem VARs da NS3 ou NS5A no início do estudo, por estudo

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 semanas	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Nenhuma VAR da NS3 ou NS5A	98% (42/43)	99% (85/86)
Qualquer VAR da NS3 ou NS5A	97% (199/205)	100% (83/83)

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 12 semanas	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Apenas NS3	100% (9/9)	100% (39/39)
Apenas NS5A	97% (120/124)	100% (40/40)
NS3 e NS5A	97% (70/72)	100% (4/4)
VARs não determinadas para NS3 e NS5A ^a	100% (12/12)	100% (10/10)

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

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

Estudos em pacientes sem experiência a tratamento com AAD

Foram realizadas análises para explorar a associação entre as VARs da NS3 e NS5A preexistentes no início do estudo e os resultados do tratamento nos pacientes que não tinham recebido tratamento prévio com regimes de AAD e que receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas no POLARIS-2 e POLARIS-3. Estas são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11: RVS12 em pacientes sem experiência ao tratamento com AAD com ou sem VARs da NS3 ou NS5A no início do estudo, por estudo

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Sofosbuvir

Após administração oral de Vosevi, o sofosbuvir foi rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima mediana foi observada 2 horas pós-dose. A concentração plasmática máxima mediana de GS-331007 foi observada 4 horas pós-dose. Com base na análise da farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC, a AUC₀₋₂₄ e a C_{max} médias no estado estacionário para o sofosbuvir (n = 1.038) foram de 1.665 ng•h/mL e de 678 ng/mL, respectivamente; a AUC₀₋₂₄ e a C_{max} médias do estado estacionário para o GS-331007 (n = 1.593) foram de 12.834 ng•h/mL e de 744 ng/mL, respectivamente. A AUC₀₋₂₄ e a C_{max} do sofosbuvir e do GS-331007 foram semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e pacientes com infecção pelo VHC.

Velpatasvir

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

Voxilaprevir

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

Efeito dos alimentos

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

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

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

Eliminação

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

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

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

Linearidade/não linearidade

As AUCs de sofosbuvir e GS-331007 evoluem de forma quase proporcional à dose no intervalo de dose entre 200 mg e 1200 mg. A AUC de velpatasvir aumenta de forma mais do que proporcional entre 5 mg e 50 mg e de forma menos do que proporcional entre 50 mg e 450 mg, indicando que a absorção do velpatasvir é dependente da solubilidade. A AUC do voxilaprevir (estudada no estado pós-prandial) aumenta de forma mais do que proporcional no intervalo de dose entre 100 mg e 900 mg.

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

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

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

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

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

Farmacocinética em populações especiais

Raça e sexo

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

Idosos

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

Comprometimento renal

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em pacientes VHC-negativos com comprometimento renal leve ($VFG_e \geq 50$ e < 80 mL/min/1,73 m²), moderado ($VFG_e \geq 30$ e < 50 mL/min/1,73 m²), grave ($VFG_e < 30$ mL/min/1,73 m²) e em pacientes com Doença Renal em Estágio Final (DREF) necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação a pacientes com função renal normal ($VFG_e > 80$ mL/min/1,73 m²), a AUC_{0-inf} do sofosbuvir estava respectivamente 61%, 107% e 171% mais elevada no comprometimento renal leve, moderado e grave, enquanto que a AUC_{0-inf} do GS-331007 estava respectivamente 55%, 88% e 451% mais elevada. Em pacientes com DREF, a AUC_{0-inf} do sofosbuvir foi 28% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em comparação com 60% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise, respectivamente. A AUC_{0-inf} do GS-331007 em pacientes com DREF, aos quais se administrou sofosbuvir 1 hora antes ou 1 hora após a hemodiálise, foi respectivamente, pelo menos 10 vezes e 20 vezes mais elevada. O GS-331007 é removido eficazmente por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A farmacocinética do velpatasvir foi estudada com uma dose única de 100 mg de velpatasvir em pacientes VHC-negativos com comprometimento renal grave ($VFG_e < 30$ mL/min pela fórmula de *Cockcroft-Gault*). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do velpatasvir entre indivíduos saudáveis e indivíduos com comprometimento renal grave.

A farmacocinética do sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir foi estudada em indivíduos infectados pelo VHC com DREF requerendo hemodiálise tratados com sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg por 12 semanas. A AUC_{tau} no estado estacionário do sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir aumentaram 81%, 1719% e 41%, respectivamente, em comparação com indivíduos sem comprometimento renal nos estudos de fase 2/3 do sofosbuvir/velpatasvir. Não foram observadas relações de exposição-segurança em indivíduos infectados pelo VHC com DREF que requerem hemodiálise tratados com sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg.

Embora as exposições da associação de dose fixa sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir e voxilaprevir não tenham sido avaliadas diretamente em indivíduos infectados pelo VHC com DREF que requerem hemodiálise após a administração de Vosevi, as exposições de sofosbuvir, GS-331007 e velpatasvir são esperadas ser semelhantes às observadas após a administração de sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg em indivíduos infectados pelo VHC com DREF necessitando hemodiálise.

Adicionalmente, a farmacocinética do voxilaprevir foi estudada com uma dose única de 100 mg de voxilaprevir em pacientes VHC-negativos com comprometimento renal grave ($VFG_e < 30$ mL/min pela fórmula de *Cockcroft-Gault*). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do voxilaprevir entre indivíduos saudáveis e indivíduos com comprometimento renal grave. A farmacocinética do voxilaprevir não foi estudada em indivíduos com DREF. O voxilaprevir não é eliminado por via renal. Portanto, não se espera que a exposição ao voxilaprevir após a administração de Vosevi seja significativamente alterada em indivíduos infectados pelo VHC com DREF que requerem hemodiálise em comparação com indivíduos com função renal normal. Não é necessário ajuste de dose de Vosevi para pacientes com comprometimento renal, incluindo DREF necessitando de hemodiálise.

Comprometimento hepático

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em pacientes infectados pelo VHC com comprometimento hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos pacientes com função hepática normal, a AUC_{0-24} do sofosbuvir foi respectivamente 126% e 143% mais elevada em pacientes com comprometimento hepático moderado e grave, enquanto a AUC_{0-24} do GS-331007 foi respectivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo Classe A de CPT) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007.

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

A farmacocinética do voxilaprevir foi estudada com a administração de uma dose única de 100 mg de voxilaprevir em pacientes VHC-negativos com comprometimento hepático moderado e grave (Classe B e C de CPT). Em relação aos pacientes com função hepática normal, a AUC_{inf} do voxilaprevir foi respectivamente 299% e 500% mais elevada em pacientes com comprometimento hepático moderado e grave, respectivamente. A fração não ligada de voxilaprevir foi aproximadamente 2 vezes superior em pacientes com comprometimento hepático grave em comparação com pacientes com comprometimento hepático moderado ou com função hepática normal. A análise farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo VHC indicou que os pacientes com cirrose (Classe A de CPT) apresentaram uma exposição 73% mais elevada ao voxilaprevir do que os pacientes sem cirrose (ver item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Peso corporal

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

População pediátrica

A farmacocinética de Vosevi em pacientes pediátricos não foi estabelecida (ver item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Dados de segurança pré-clínica

Sofosbuvir

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

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

Velpatasvir

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

O velpatasvir não foi carcinogênico nos estudos de carcinogenicidade de 26 semanas em camundongos e 2 anos em ratos com exposições até 67 e 5 vezes, respectivamente, superiores à exposição humana.

O velpatasvir não teve efeitos adversos no acasalamento e na fertilidade. Não se observaram efeitos teratogênicos nos estudos da toxicidade do desenvolvimento nos camundongos, ratos e coelhos com velpatasvir na exposição da área sob a curva (ASC) de aproximadamente 23-, 4- e 0,5 vezes superiores, respectivamente do que a exposição humana na dose clínica recomendada.

O velpatasvir não teve efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento da prole no estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, na exposição da área sob a curva (ASC) de aproximadamente 3 vezes mais, respectivamente do que a exposição humana na dose clínica recomendada.

Voxilaprevir

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

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade do voxilaprevir.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item *COMPOSIÇÃO*. A utilização concomitante com medicamentos que são indutores fortes da glicoproteína P (P-gp) e/ou indutores fortes do citocromo P450 (CYP) (p. ex., rifampicina, rifabutina, Erva-de-São-João [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) (ver item 6. *INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*).

Utilização concomitante com rosuvastatina ou dabigatrano etexilato (ver item 6. *INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*).

Utilização concomitante com medicamentos contendo etinilestradiol, tais como contraceptivos orais combinados ou anéis vaginais contraceptivos (ver item 6. *INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

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

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada por meio do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com AADs. Os casos são potencialmente fatais. Sendo assim, a amiodarona só deve ser utilizada em pacientes que tomarem Vosevi quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

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

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

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

Coinfecção pelo VHC/VHB

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

Comprometimento renal

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em pacientes com comprometimento renal, incluindo Doença Renal em Estágio Final (DREF) necessitando hemodiálise (ver itens 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS* e 9. *REAÇÕES ADVERSAS*).

Comprometimento hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em pacientes com comprometimento hepático leve (Classe A de CPT). Vosevi não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (Classe B ou C de CPT) (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Pacientes com transplante hepático

A segurança e eficácia de Vosevi no tratamento da infecção por VHC em pacientes pós-transplante hepático não foram avaliadas. O tratamento com Vosevi de acordo com a posologia recomendada (ver item 8. *POSOLOGIA E MODO DE USAR*) deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para o paciente individual.

Utilização com indutores moderados da P-gp ou do CYP

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, rifapentina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi. A coadministração destes medicamentos com Vosevi não é recomendada (ver item 6. *INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*).

Utilização com inibidores fortes do OATP1B

Os medicamentos que são inibidores fortes do OATP1B (p. ex., ciclosporina) podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de voxilaprevir, cuja segurança não foi estabelecida. A coadministração de inibidores fortes do OATP1B com Vosevi não é recomendada (ver item 6. *INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*).

Utilização com certos regimes antirretrovirais contra o HIV

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

Atenção: Contém lactose.

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Gravidez

Não há dados ou há uma limitada quantidade de dados sobre o uso de sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir ou Vosevi em mulheres grávidas.

Sofosbuvir

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir no rato em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Velpatasvir

Os estudos em animais não demonstraram uma possível ligação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Voxilaprevir

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

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

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação

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

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de velpatasvir e de metabólitos de sofosbuvir no leite. Quando administrado a ratos fêmea que amamentam, voxilaprevir foi detectado no plasma das crias.

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

Fertilidade

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações farmacocinéticas

Potencial de Vosevi para afetar outros medicamentos

O velpatasvir e o voxilaprevir são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, da proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP), do polipéptido transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3. A coadministração de Vosevi com medicamentos que são substratos destes transportadores pode aumentar a exposição a tais medicamentos. Os medicamentos que são substratos sensíveis destes transportadores, e cujos níveis plasmáticos elevados estão associados a acontecimentos graves, são contraindicados (ver Tabela 12). O etexilato de dabigatrana (substrato da P-gp) e a rosuvastatina (substrato do OATP1B e da BCRP) são contraindicados (ver 4. *CONTRAINDICAÇÕES* e Tabela 12).

Potencial de outros medicamentos para afetar Vosevi

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

Medicamentos que podem diminuir a exposição plasmática de Vosevi

Medicamentos que são indutores fortes da P-gp ou indutores fortes do CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., rifampicina, rifabutina, Erva-de-São-João, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi. A utilização destes medicamentos com Vosevi é contraindicada (ver item 4. *CONTRAINDICAÇÕES* e Tabela 12).

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp ou indutores moderados do CYP (p. ex., oxcarbazepina, rifapentina, modafinil ou efavirenz) podem diminuir as concentrações plasmáticas do sofosbuvir, velpatasvir e/ou

voxilaprevir, levando à redução do efeito terapêutico de Vosevi. A coadministração destes medicamentos com Vosevi não é recomendada (ver item 5. *ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES* e Tabela 12).

Medicamentos que podem aumentar a exposição plasmática de Vosevi

A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir ou voxilaprevir. Medicamentos que inibem o OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP3A4 podem aumentar as concentrações plasmáticas de velpatasvir ou voxilaprevir. Não é recomendada a utilização de inibidores fortes do OATP1B (p. ex., ciclosporina) com Vosevi (ver item 5. *ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES* e Tabela 12). Não são previstas interações medicamentosas clinicamente significativas com Vosevi mediadas por inibidores da P-gp, BCRP e CYP. Vosevi pode ser coadministrado com inibidores da P-gp, BCRP e CYP.

Interações farmacodinâmicas

Pacientes tratados com antagonistas da vitamina K

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

Impacto do tratamento com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

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

Pacientes tratados com medicamentos contendo etinilestradiol

A utilização concomitante com medicamentos contendo etinilestradiol pode aumentar o risco de elevações da alanina aminotransferase (ALT) e é contraindicada (ver item 4. *CONTRAIINDICAÇÕES* e Tabela 12).

Interações entre Vosevi e outros medicamentos

A Tabela 12 apresenta uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou que são, potencialmente, clinicamente significativas (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [GLSM, *geometric least-squares mean*] era semelhante “↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de interação predeterminados). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou respectivos componentes (sofosbuvir, velpatasvir e/ou voxilaprevir) ou são interações medicamentosas previstas, que podem ocorrer com Vosevi. Esta tabela não é totalmente abrangente.

Tabela 12: Interações entre Vosevi e outros medicamentos

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

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>					
Omeprazol (20 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^c Omeprazol administrado 2 horas antes de Vosevi Lansoprazol ^d Rabeprazol ^d Pantoprazol ^d Esomeprazol ^d (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65;0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Os inibidores da bomba de prótons podem ser administrados com Vosevi numa dose que não exceda doses comparáveis a 20 mg de omeprazol.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^c Omeprazol administrado 4 horas após Vosevi (Aumento do pH gástrico diminui a solubilidade de velpatasvir)	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
ANTIARRÍTMICOS					
Amiodarona	Interação não estudada. Efeito sobre as concentrações de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir e sofosbuvir desconhecido.				Utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Vosevi (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9.REAÇÕES ADVERSAS).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxina	Interação apenas estudada com velpatasvir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com digoxina pode aumentar a concentração de digoxina. É necessária precaução e recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas de digoxina.
Digoxina (dose única de 0,25 mg) ^e + velpatasvir (dose única de 100 mg) (Inibição da P-gp)	Efeito sobre a exposição a velpatasvir não estudado <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir <i>Observado:</i> Digoxina				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
ANTICOAGULANTES					
etexilato de dabigatrana (dose única de 75 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f (Inibição da P-gp)	Efeito nas concentrações de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir <i>Observado:</i> Dabigatrano				Vosevi é contraindicado com etexilato de dabigatrana (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxabana (Inibição do OATP1B1)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Edoxabana (metabolito ativo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com edoxabana não é recomendada. Caso seja considerada necessária a utilização de um inibidor direto do fator Xa, o apixabana ou o rivaroxabana podem ser considerados.
Antagonistas da vitamina K (Alterações na função hepática durante o tratamento com Vosevi).	Interação não estudada.				Recomenda-se uma monitorização atenta da INR quando Vosevi é coadministrado com todos os antagonistas da vitamina K.
ANTICONVULSIVANTES					
Fenitoína Fenobarbital (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com fenobarbital e fenitoína (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Carbamazepina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com carbamazepina (ver item 4.. CONTRAINDICAÇÕES).
ANTIFÚNGICOS					
Cetoconazol (Inibição da P-gp e CYP3A)	Interação apenas estudada com velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de cetoconazol.
Cetoconazol (200 mg duas vezes por dia) + velpatasvir (dose única de 100 mg) ^f Itraconazol ^d Posaconazol ^d Isavuconazol ^d (Inibição da P-gp e CYP3A)	Efeito sobre a exposição a cetoconazol não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Cetoconazol <i>Observado:</i> Velpatasvir				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol (Inibição do CYP3A)	Interação apenas estudada com voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de voriconazol.
Voriconazol (200 mg duas vezes por dia) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	<i>Observado:</i> Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina (dose única) (Inibição do OATP1B)	Interação apenas estudada com velpatasvir e voxilaprevir. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi é contraindicado com rifampicina (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Rifampicina (dose única de 600 mg) + velpatasvir (dose única de 100 mg) ^f	<i>Observado:</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicina (dose única de 600 mg) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicina (doses múltiplas) (Indução da P-gp e CYPs)	Efeito sobre a exposição à rifampicina não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) + sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	<i>Observado:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) + velpatasvir (dose única de 100 mg)	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutina Rifapentina (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com rifabutina (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES). A coadministração de Vosevi com rifapentina não é recomendada (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRAIS ANTI-HIV: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA					
fumarato de tenofovir desoproxila (Inibição da P-gp)	Vosevi demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir (inibição da P-gp). O aumento na exposição ao tenofovir (AUC e C _{max}) foi de aproximadamente 40% durante o tratamento em associação com Vosevi e darunavir + ritonavir + fumarato de tenofovir desoproxila/emtricitabina. Os pacientes que fazem uso de fumarato de tenofovir desoproxila concomitantemente com Vosevi devem ser monitorados para detecção de reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. Consulte a bula do fumarato de tenofovir desoproxila para recomendações sobre monitoração renal (ver item 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).				
Efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (600/200/300 mg uma vez por dia)g + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia)f, h (Indução das CYPs)	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↓ Voxilaprevir <i>Observado:</i>				A coadministração de Vosevi com efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila não é recomendada (ver item 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
	Efavirenz	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (200/25/25 mg uma vez por dia) ⁱ + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f	<i>Observado:</i>				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
	Rilpivirina	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↔	↔	↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRAIS ANTI-HIV: INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV					
Atazanavir potenciado com ritonavir (dose única de 300 + 100 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (dose única de 400/100/100 mg) ^f (Inibição do OATP1B, P-gp e CYP3A)	Efeito sobre a exposição à atazanavir e ritonavir não estudado.				Prevê-se que a coadministração de Vosevi com atazanavir aumente a concentração de voxilaprevir. A coadministração de Vosevi com regimes com atazanavir não é recomendada.
	<i>Previsto:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				
	<i>Observado:</i> Sofosbuvir				
		↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	Velpatasvir				
	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)			
	Voxilaprevir				
	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)			
Darunavir potencializado com ritonavir (800 + 100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (200/300 mg uma vez por dia) ^k + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B, P-gp e CYP3A)	<i>Observado:</i> Darunavir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi, darunavir (potenciado com ritonavir) ou emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila.
		↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	
	Ritonavir				
		↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir				
		↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
Velpatasvir					
	↔	↔	↔		
Voxilaprevir					
	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)		

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Lopinavir (Inibição do OATP1B)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com regimes com lopinavir não é recomendada.
ANTIVIRAIS ANTI-HIV: INIBIDORES DA INTEGRASE					
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia) ^l + emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila (200/300 mg uma vez por dia) ^k + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^{f, h}	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi, raltegravir ou emtricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila.
	<i>Observado:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitegravir/ cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (150/150/200/10 mg uma vez por dia) ^m + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B, P-gp/BCRP e CYP3A)	<i>Observado:</i> Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato.
	Cobicistate	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegravir (50 mg uma vez por dia) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg uma vez por dia) ^h	Interação apenas estudada com sofosbuvir/velpatasvir <i>Previsto:</i> ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de dolutegravir.
	<i>Observado:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS					
Erva-de-São-João (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com Erva-de-São-João (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
Rosuvastatina	Efeito no sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi é contraindicado com rosuvastatina (ver 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Rosuvastatina (dose única de 10 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B e BCRP)	<i>Observado:</i> Rosuvastatina	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatina	Efeito no sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				A pravastatina pode ser administrada com Vosevi numa dose que não exceda 40 mg de pravastatina.
Pravastatina (dose única de 40 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f (Inibição do OATP1B)	<i>Observado:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Outras estatinas (Inibição do OATP1B)	Efeito na atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina e sinvastatina não estudado.				Não se podem excluir interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase. A coadministração com Vosevi não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS					
Metadona	Interação apenas estudada com sofosbuvir <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de metadona.
Metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia]) + sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) ^f	<i>Observado:</i>				
	R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)			
IMUNOSSUPRESSORES					
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^f + sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^e (Inibição do OATP1B ou P-gp ou BCRP)	<i>Observado:</i>				A coadministração de Vosevi com ciclosporina não é recomendada (ver item 5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
	Ciclosporina	↔	↔		
Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)			
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^e + velpatasvir (dose única de 100 mg) ^f	Ciclosporina	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporina (dose única de 600 mg) ^e + voxilaprevir (dose única de 100 mg) ^f	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolímus	Efeito sobre a exposição à velpatasvir ou voxilaprevir não estudado. <i>Previsto:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Não são necessários ajustes da dose de Vosevi ou de tacrolímus no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessário um monitoramento atento e um potencial ajuste da dose de tacrolímus.

Medicamento por áreas terapêuticas/Possível mecanismo de interação	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) ^{a,b}				Recomendação em relação à coadministração com Vosevi
	Ativo	C _{max}	AUC	C _{min}	
Tacrolímus (dose única de 5 mg) ^e + sofosbuvir (dose única de 400 mg) ^f	<i>Observado:</i> Tacrolímus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
CONTRACETIVOS ORAIS					
Norgestimato/ etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/etinilestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg uma vez por dia) + voxilaprevir (100 mg uma vez por dia) ^f	<i>Observado:</i> Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi é contraindicado com medicamentos contendo etinilestradiol (ver item 4. CONTRAINDI- CAÇÕES). Devem ser considerados métodos contracetivos alternativos (p. ex., contracetivos apenas com progesterona ou métodos não hormonais).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinilestradiol	↔	↔	↔	
ESTIMULANTES					
Modafinil (Indução da P-gp e CYPs)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				A coadministração de Vosevi com modafinil não é recomendada (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

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

c. Ausência de ligações de interação farmacocinética 70%.

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

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

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

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

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

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

j. Administrado como associação de dose fixa de emtricitabina, fumarato de tenofovir desoproxila.

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vosevi é um comprimido revestido bege, em forma de cápsula, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “3” no outro lado do comprimido. Cada frasco contém 28 comprimidos, um dissecante de sílica gel, um chumaço de poliéster e é fechado com uma tampa com trava de segurança para crianças.

Armazenar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30 °C. Proteger da umidade.

Dispensar apenas na embalagem original.

Não utilizar se o lacre estiver rompido ou quebrado ou faltando.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Vosevi deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com infecção pelo VHC.

Posologia

A dose recomendada de Vosevi é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

A duração recomendada do tratamento aplicável a todos os genótipos do VHC é apresentada na Tabela 13.

Tabela 13: Duração recomendada do tratamento com Vosevi para todos os genótipos do VHC

População de pacientes	Duração do tratamento
Vosevi é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A) com:	
Genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que tenham sido previamente tratados com um regime contendo um inibidor de NS5A*	12 semanas
Genótipo 1a ou 3 que tenham sido previamente tratados com antivirais de ação direta, mas não tratados com um inibidor de NS5A*	12 semanas
Genótipo 3 não tratados previamente com antivirais de ação direta	8 semanas

AAD: agentes antivirais de ação direta

* Nos ensaios clínicos, os pacientes com experiência com o tratamento com AAD foram expostos a regimes de associação terapêutica contendo qualquer um dos seguintes: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (administrado com sofosbuvir e velpatasvir durante menos de 12 semanas). Pacientes cuja única experiência prévia a AAD foi a um IP NS3/4A não foram incluídos nos estudos devido à existência de alternativas terapêuticas para esses pacientes.

Dose omitida

Se houver omissão de uma dose de Vosevi e isto acontecer no período de 18 horas após o horário normal, os pacientes devem ser instruídos a tomar o comprimido assim que possível e a tomar a dose seguinte no horário habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os pacientes devem ser instruídos a esperar e tomar a dose seguinte de Vosevi no horário habitual. Os pacientes devem ser instruídos a não tomar uma dose dobrada de Vosevi (tomar 2 comprimidos juntos).

Os pacientes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 4 horas após a administração da dose, devem tomar um comprimido de Vosevi adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 4 horas após a administração da dose de Vosevi, não é necessária uma dose adicional (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Idosos

Não se justifica ajuste posológico em pacientes idosos (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Comprometimento renal

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em pacientes com comprometimento renal, incluindo Doença Renal em Estágio Final (DREF) necessitando hemodiálise (ver itens 3 - *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS* e 9. *REAÇÕES ADVERSAS*).

Comprometimento hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Vosevi em pacientes com comprometimento hepático leve (Classe A de *Child-Pugh-Turcotte* [CPT]). Vosevi não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (Classe B ou C de CPT) (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*).

Pacientes coinfectados com VHC/HIV

A segurança e eficácia do Vosevi em pacientes coinfectados com VHC/HIV ainda não foram estabelecidas.

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro com alimentos (ver item 3. *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*). Devido ao sabor amargo, recomenda-se que o comprimido revestido não seja mastigado ou esmagado.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A avaliação da segurança de Vosevi baseou-se em dados agrupados de estudos clínicos de Fase 2 e 3 nos quais 1383 pacientes receberam sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ou sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprevir durante 8 ou 12 semanas.

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

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

Tabela 14: Reações adversas ao medicamento identificadas com Vosevi

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Arritmias cardíacas

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir utilizado em associação com outro antiviral de ação direta é utilizado concomitantemente com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver itens 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Alterações laboratoriais

Bilirrubina total

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

Pacientes com comprometimento renal

Não foram identificadas reações adversas específicas ao sofosbuvir ou ao velpatasvir em um estudo aberto no qual um total de 59 indivíduos com VHC e DREF que necessitavam de hemodiálise receberam sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg por 12 semanas. Os eventos adversos observados foram consistentes com as sequelas clínicas esperadas da DREF (ver item 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após a aprovação do sofosbuvir. Como essas reações pós-comercialização foram relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar fielmente sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição do medicamento.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

- Erupções cutâneas, às vezes com bolhas ou inchaço parecido com angioedema.
- Angioedema.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0929.0010

Produzido por:

Gilead Sciences Ireland UC, Cork, Irlanda

Importado e Registrado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, Vila São Francisco

São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

SAC 0800 7710744

sac@gilead.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO – PROIBIDA A VENDA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2023.

BR-APR24- EU-SmPC_SEP19-CCDSv4

Histórico de Alterações da Bula

VOSEVI®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/10/2024	NA	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	13/04/2020	0873907/18-6	10464 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	13/04/2020	NA	VP/VPS	400 MG + 100 MG + 100 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 28
			01/09/2021	3445924/21-3	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	26/06/2023			