

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

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

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 111 mg de lactosa (como monohidrato).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sofosbuvir, 50 mg de velpatasvir y 50 mg de voxilaprevir.

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 55 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimidos recubiertos 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.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color beis y forma ovalada, con unas dimensiones de 8 mm x 15 mm y con «GSI» grabado por un lado y «SVV» por el otro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vosevi está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 30 kg (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Vosevi se debe iniciar y controlar por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC.

### Posología

La dosis recomendada de Vosevi en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 30 kg es de un comprimido de 400 mg/100 mg/100 mg o dos comprimidos de 200 mg/50 mg/50 mg, administrados por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos (ver sección 5.2).

La duración recomendada del tratamiento para todos los genotipos del VHC se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Vosevi para todos los genotipos del VHC en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 30 kg**

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 contemplar 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 cualquiera de los siguientes medicamentos: daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, 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(los) comprimido(s) 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 otra dosis de Vosevi. Si los vómitos aparecen cuando han pasado más de 4 horas después de la administración, no es necesario tomar una dosis más de Vosevi (ver sección 5.1).

### *Pacientes de edad avanzada*

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de Vosevi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Los datos sobre la seguridad son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 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 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

### *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 5.2).

### *Población pediátrica*

No se han establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Vosevi en niños menores de 12 años y que pesen menos de 30 kg. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el(los) comprimido(s) entero(s) acompañado(s) de alimentos (ver sección 5.2). Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni triturar el comprimido recubierto con película.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) y/o inductores potentes del citocromo P450 (CYP); (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Uso concomitante con rosuvastatina o con dabigatrán etexilato (ver sección 4.5).

Uso concomitante con medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados o los anillos vaginales anticonceptivos (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Bradycardia grave y bloqueo cardiaco

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona. Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos con un tiempo más largo hasta su aparición, en su mayoría hasta 2 semanas después.

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 que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente 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 amiodarona de forma concomitante o la han recibido recientemente, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, 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, algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con AAD. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del

tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

### 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 m<sup>2</sup>) 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 4.8, 5.1 y 5.2).

### 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) (ver sección 5.2).

### 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 que han recibido un trasplante hepático. El tratamiento con Vosevi de conformidad con la posología recomendada (ver sección 4.2), 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 del CYP

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del 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 (ver sección 4.5).

### 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 (ver sección 4.5).

### Uso con ciertas pautas terapéuticas antirretrovirales contra el VIH

Vosevi ha demostrado aumentar la exposición a 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 tenofovir. Consultar la ficha técnica de 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 inicien 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 se inicie el tratamiento con AAD.

## Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 2). Dabigatrán etexilato (sustrato de la gp-P) y rosuvastatina (sustrato de PTAO1B y de BCRP) están contraindicados (ver sección 4.3 y tabla 2).

#### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Vosevi

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

#### *Medicamentos que pueden reducir la exposición plasmática de Vosevi*

Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P y/o inductores potentes de los CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. El uso de dichos medicamentos con Vosevi está contraindicado (ver sección 4.3 y tabla 2).

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P y/o del CYP (p. ej., efavirenz, modafinilo, oxcabazepina o rifapentina) pueden reducir la concentración plasmática de sofosbuvir, velpatasvir y/o voxilaprevir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Vosevi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vosevi (ver sección 4.4 y tabla 2).

#### *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 voxilaprevir. Los medicamentos que inhiben la PTAO1B, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de velpatasvir o la de voxilaprevir. No se recomienda la administración de inhibidores potentes de la

PTAO1B (p. ej., ciclosporina) con Vosevi (ver sección 4.4 y tabla 2). 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 4.3 y la tabla 2).

### Interacciones entre Vosevi y otros medicamentos

En la tabla 2 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 estudios 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 2: 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 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ</b>					
<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>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Vosevi.

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<i>Antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub></i>					
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única) <sup>c</sup>  Famotidina administrada simultáneamente con Vosevi  Cimetidina <sup>d</sup> Nizatidina <sup>d</sup> Ranitidina <sup>d</sup>  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observada:</i>				Los antagonistas de los receptores de H <sub>2</sub> 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.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Famotidina (40 mg en dosis única) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en dosis única) <sup>c</sup>  Famotidina administrada 12 horas antes que Vosevi  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observada:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>					
Omeprazol (20 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg en una dosis única) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado 2 horas antes que Vosevi  Lansoprazol <sup>d</sup> Rabeprazol <sup>d</sup> Pantoprazol <sup>d</sup> Esomeprazol <sup>d</sup>  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observada:</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 dosis comparables 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 dosis única) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado 4 horas después que Vosevi  (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir)	<i>Observada:</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
Amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona, voxilaprevir, velpatasvir y sofosbuvir.				La administración concomitante de amiodarona con una pauta que contenga sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave. Usar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Vosevi, (ver secciones 4.4 y 4.8).

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Digoxina	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir. <i>Prevista:</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) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg en una sola dosis)  (Inhibición de la gp-P)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a velpatasvir <i>Prevista:</i> ↔ Velpatasvir  <i>Observada:</i> Digoxina				
		↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
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) <sup>f</sup>  (Inhibición de la gp-P)	No se ha estudiado el efecto sobre las concentraciones de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir <i>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir  <i>Observada:</i> Dabigatrán				Vosevi está contraindicado con dabigatrán etexilato (ver sección 4.3).
		↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxabán  (Inhibición de la PTAO1B1)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Edoxabán (metabolito activo) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante 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.
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>					
Fenitoína Fenobarbital  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).
Carbamazepina  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir  <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 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>					
Ketoconazol  (Inhibición de la gp-P y del CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir <i>Prevista:</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) <sup>f</sup>	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición del ketoconazol. <i>Prevista:</i> ↔ Ketoconazol				
Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup>  (Inhibición de la gp-P y del CYP3A)	<i>Observada:</i> Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol  (Inhibición del CYP3A)	Solo se ha estudiado la interacción con voxilaprevir. <i>Prevista:</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) <sup>f</sup>	<i>Observada:</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 <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
Rifampicina (en una sola dosis)  (Inhibición de PTAO1B)	Solo se ha estudiado la interacción con velpatasvir y voxilaprevir.  <i>Prevista:</i> ↔ Rifampicina ↔ Sofosbuvir				Vosevi está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
Rifampicina (600 mg en una sola dosis) + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observada:</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) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicina (varias dosis)  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a rifampicina.  <i>Prevista:</i> ↔ Rifampicina				
Rifampicina (600 mg una vez al día) + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observada:</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) <sup>f</sup>	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) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutina  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir  <i>Observada:</i> Sofosbuvir				Vosevi está contraindicado con rifabutina (ver sección 4.3).
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentina  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con rifapentina (ver sección 4.4).

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>					
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 a tenofovir (AUC y C <sub>máx</sub> ) 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 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) <sup>g</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>f, h</sup>  (Inducción de los CYP)	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Prevista:</i> ↓ Voxilaprevir <i>Observada:</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)				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (ver sección 4.4).
Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (200/25/25 mg una vez al día) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>	<i>Observada:</i> Rilpivirina ↔ ↔ ↔ Sofosbuvir ↔ ↔ ↔ Velpatasvir ↔ ↔ ↔ Voxilaprevir ↔ ↔ ↔				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>					
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 + 100 mg en una sola dosis) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P y el CYP3A)	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a atazanavir ni ritonavir. <i>Prevista:</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir <i>Observada:</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)				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.

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>Darunavir</b> potenciado con ritonavir (800 + 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P y la CYP3A)	<i>Observada:</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>Prevista:</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con pautas que contengan lopinavir.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg dos veces al día) <sup>k</sup> + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200/300 mg una vez al día) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día) <sup>f, h</sup>	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Prevista:</i> ↔ Voxilaprevir				No es necesario ajustar la dosis de Vosevi, raltegravir o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
	<i>Observada:</i> Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi	
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
<b>Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato</b> (150/150/200/10 mg una vez al día) <sup>l</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400/100/100 mg una vez al día) + voxilaprevir (100 mg una vez al día) <sup>f</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P/PRCM y el CYP3A)	<i>Observada:</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)		
<b>Dolutegravir (50 mg una vez al día) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg una vez al día)<sup>h</sup></b>	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir/velpatasvir <i>Prevista:</i> ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de dolutegravir.	
	<i>Observada:</i> Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>						
<b>Hierba de San Juan</b>  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con la hierba de San Juan (ver sección 4.3).	
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>						
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) <sup>f</sup>	<i>Observada:</i> Atorvastatina	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)			

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
Rosuvastatina	No se ha estudiado el efecto sobre sofosbuvir, velpatasvir ni voxilaprevir. <i>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi está contraindicado con rosuvastatina (ver sección 4.3).
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) <sup>f</sup>  (Inhibición de PTAO1B y PRCM)	<i>Observada:</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>Prevista:</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) <sup>f</sup>  (Inhibición de PTAO1B)	<i>Observada:</i> Pravastatina	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Otras estatinas  (Inhibición de la PTAO1B)	No se ha estudiado el efecto sobre 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.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>					
Metadona	Solo se ha estudiado la interacción con sofosbuvir <i>Prevista:</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) <sup>f</sup>	<i>Observada:</i> R-metadona	↔	↔	↔	
	S-metadona	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		



Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90 %) <sup>a,b</sup>				Recomendación relativa a la administración concomitante con Vosevi
	Activo	C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>	
<b>INMUNOSUPRESORES</b>					
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>f</sup> + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>c</sup>  (Inhibición de la PTAO1B, la gp-P o la PRCM)	<i>Observada:</i> Ciclosporina	↔	↔		No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con ciclosporina (ver sección 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporina (600 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	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) <sup>e</sup> + voxilaprevir (100 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	Ciclosporina	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	No se ha estudiado el efecto sobre la exposición a velpatasvir ni a voxilaprevir. <i>Prevista:</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				No es preciso ajustar la dosis de Vosevi ni la de tacrolimus al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una vigilancia estrecha y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg en una sola dosis) <sup>e</sup> + sofosbuvir (400 mg en una sola dosis) <sup>f</sup>	<i>Observada:</i> Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>					
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) <sup>f</sup>	<i>Observada:</i> Norelgestromina	↔	↔	↔	Vosevi está contraindicado con medicamentos que contienen etinil estradiol (ver sección 4.3). Se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos no hormonales o anticoncepción con progestina solamente).
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Etinil estradiol	↔	↔	↔	
<b>ESTIMULANTES</b>					
Modafinilo  (Inducción de la gp-P y de los CYP)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Modafinilo ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				No se recomienda la administración concomitante de Vosevi con modafinilo (ver sección 4.4).

- Cociente de medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del estudio solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Límite inferior de ausencia de interacción farmacocinética del 70 %.
- Estos son medicamentos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- Límites de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.
- 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, rilpivirina 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### 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 5.3).

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 5.3).

#### *Velpatasvir*

Los estudios en animales han mostrado una posible relación con la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

#### *Voxilaprevir*

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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.

## **4.7 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.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Resumen tabulado de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas con Vosevi se basa en los datos de seguridad de los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 3. A continuación se enumeran las reacciones adversas, clasificadas según la clasificación por órganos y sistemas 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 ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 3: 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	angioedema <sup>a</sup>
<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 mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contienen sofosbuvir/velpatasvir.

### Población pediátrica

La evaluación de la seguridad de Vosevi en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores se basa en los datos de 21 pacientes no tratados previamente con AAD infectados por el genotipo 1, 2, 3 o 4 del VHC (sin cirrosis) que fueron tratados con Vosevi durante 8 semanas en un ensayo clínico abierto de fase 2 (estudio 1175). Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas en los estudios clínicos de Vosevi en adultos.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Arritmias cardíacas*

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros fármacos antiarrítmicos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

#### *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 límite superior de la normalidad 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

Las dosis más altas documentadas de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir fueron dosis únicas de 1200 mg, 500 mg y 900 mg, respectivamente. En estudios con voluntarios sanos adultos 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 velpatasvir y voxilaprevir se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico; antivirales de acción directa, código ATC: J05AP56.

### 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 la 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 pangénotípico del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que se requiere para la replicación del ARN.

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

#### Actividad antiviral

Los valores de concentración eficaz del 50 % (CE<sub>50</sub>) de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a replicones de longitud completa o quiméricos que codifican secuencias de las proteasas NS5B, NS5A y NS3 a partir de las cepas de laboratorio se presentan en la tabla 4. Los valores de CE<sub>50</sub> de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a aislados clínicos se presentan en la tabla 5.

**Tabla 4: Actividad de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir frente a replicones de laboratorio de longitud completa o quiméricos**

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

ND = No disponible.

- Valor medio de múltiples experimentos del mismo replicón de laboratorio.
- Se utilizaron para los análisis replicones quiméricos 1b estables portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a.
- 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.
- Datos de un replicón quimérico con NS5A portador de los aminoácidos 9-184 de NS5A.
- Líneas celulares estables que expresan los replicones que codifican la luciferasa Renilla.
- Datos obtenidos de replicones transfectados transitoriamente.

**Tabla 5: 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 <sub>50</sub> de sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> de velpatasvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> 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)

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 <sub>50</sub> de sofosbuvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> de velpatasvir, nM (intervalo)	Número de aislados clínicos	Mediana de la CE <sub>50</sub> de voxilaprevir, nM (intervalo)
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 de la NS5B S282T en los replicones de los genotipos 1 a 6, y se asoció con una reducción de la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces.

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, con frecuencia las combinaciones de VAR mostraron mayores reducciones de la sensibilidad 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 estudios clínicos

#### Estudios en pacientes adultos tratados previamente con AAD

De los 263 pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas en el estudio POLARIS-1 (ver tabla 10), 7 de los 263 (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 VAR de NS5A, L31M y Y93H. 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 11), 1 de 182 (1 %) pacientes recayó y reunió los requisitos para el análisis de la resistencia. No se observaron VAR IN de las NS3, NS5A ni NS5B en este paciente infectado por el genotipo 1a del VHC.

#### Estudios en pacientes adultos no tratados previamente con AAD

En el estudio POLARIS-2, en el grupo de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver tabla 12), 21 de un total de 501 pacientes (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 paciente tenía virus con VAR Q30R y L31M de la NS5A emergente 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, en el grupo de tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas (ver tabla 14), 2 de un total 110 pacientes (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

#### Estudios en pacientes adultos 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 6.

**Tabla 6: RVS12 en pacientes tratados previamente con AAD con o sin VAR de las NS3 o NS5A basales por estudio**

	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 <sup>a</sup>	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, un total de 14 pacientes presentaban virus con VAR NI de la NS5B en el momento basal, y todos alcanzaron la RVS12.

#### *Estudios en pacientes adultos 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 7.

**Tabla 7: 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 <sup>a</sup>	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.

#### *Estudio en pacientes pediátricos*

Se obtuvieron las secuencias de la NS3, NS5A y NS5B basales de 21 pacientes pediátricos de 12 años de edad a menos de 18 años que no habían sido tratados previamente con pautas de AAD en un estudio de fase 2. De los 21 pacientes, se detectaron VAR IN de la NS3, NS5A y/o NS5B basales en 1, 10 y 3 pacientes, respectivamente. Después de 8 semanas de tratamiento con Vosevi, se alcanzó la RVS12 en todos los 21 pacientes, incluidos todos los pacientes que tenían VAR IN de la NS3, NS5A y/o NS5B basales.

#### Eficacia clínica

Se evaluó la eficacia de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprevir [VOX]) en cuatro estudios de fase 3 en adultos, 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: Estudios 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"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=263)</li> <li>• Placebo 12 semanas (N=152)</li> </ul>	Estudio 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 se incluyeron en el grupo de tratamiento con SOF/VEL/VOX 12 semanas.
POLARIS-4 (estudio 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"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semanas (N=182)</li> <li>• SOF /VEL 12 semanas (N=151)</li> </ul>	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 (estudio 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"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=501)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=440)</li> </ul>	Los pacientes con infección por los GT1-4 fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con SOF/VEL/VOX durante 8 semanas 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 (estudio abierto)	Pacientes no tratados previamente con AAD, con GT 3 y cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semanas (N=110)</li> <li>• SOF/VEL 12 semanas (N=109)</li> </ul>	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 estudios 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 primaria para determinar la tasa de curación del VHC.

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

GT = genotipo

\* Los inhibidores de NS5A previos más habituales fueron ledipasvir (LDV) (51 %), daclatasvir (27 %) y ombitasvir (11 %).

- Un paciente con genotipo no determinado alcanzó la RVS12.
- Cuatro pacientes presentaban subtipos del genotipo 1 distintos de los genotipos 1a o 1b; los 4 alcanzaron la RVS12.
- Los datos farmacocinéticos del paciente que presentó fracaso durante el tratamiento virológico fueron compatibles con incumplimiento del tratamiento.
- El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
- «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 incluidos 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**

	<b>SOF/VEL/VOX 12 semanas (n = 182)</b>	<b>SOF/VEL 12 semanas (n = 151)</b>
<b>Total con RVS12</b>	<b>98 % (178/182)</b>	<b>90 % (136/151)</b>
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 <sup>a</sup>	0/182	1% (1/151)
Recaída <sup>b</sup>	1% (1/182)	9% (14/150)
Otros <sup>c</sup>	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 estudio POLARIS-2\***

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 501)</b>	<b>SOF/VEL 12 semanas (n = 440)</b>
<b>Total de RVS12<sup>a</sup></b>	<b>95 % (477/501)</b>	<b>98 % (432/440)</b>
Genotipo 1 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Otros <sup>d</sup>	1 % (3/501)	1 % (5/440)

\* El 23 % de los pacientes inscritos en el estudio POLARIS-2 había recibido tratamiento previo con una pauta basada en interferón.

- Dos pacientes con genotipo indeterminado en el grupo de SOF/VEL/VOX alcanzaron RVS12.
- Dos pacientes con subtipos del genotipo 1 distintos de los genotipos 1a o 1b; ambos alcanzaron RVS12.
- El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.
- «Otros» incluye pacientes con datos ausentes y a los que discontinuaron el tratamiento antes de la supresión virológica.

El tratamiento con Vosevi durante 8 semanas en el estudio 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 1a 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, VAR Q80K/L/R, IL28B no-CC, ARN del VHC  $\geq 800$  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**

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semanas</b>	
	<b>Sin cirrosis (411/501)</b>	<b>Con cirrosis (90/501)</b>
<b>Total de RVS12<sup>a</sup></b>	<b>96 % (395/411)</b>	<b>91 % (82/90)</b>
Genotipo 1 <sup>b</sup>	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Genotipo 1a	92 % (109/118) <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Otros <sup>e</sup>	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

- Dos pacientes sin cirrosis con genotipo indeterminado en el grupo de SOF/VEL/VOX alcanzaron la RVS12.
- Un paciente sin cirrosis presentó un subtipo del genotipo 1 distinto del 1a o del 1b; el paciente alcanzó la RVS12.
- 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.
- 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)\***

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semanas (n = 110)</b>	<b>SOF/VEL 12 semanas (n = 109)</b>
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 <sup>a</sup>	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Otros <sup>b</sup>	2 % (2/110)	2 % (2/109)

\* El 29 % de los pacientes inscritos en el estudio 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 kg/m<sup>2</sup>, 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 pacientes 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 estudios 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.

*Población pediátrica*

Se evaluó la eficacia de un tratamiento de 8 semanas con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores infectados por el VHC en un ensayo clínico abierto de fase 2 (estudio 1175) en 21 pacientes que no habían sido tratados previamente con AAD.

La mediana de la edad de los 21 pacientes tratados fue de 14 años (intervalo: 12-16); un 62 % de los pacientes eran mujeres; un 76 % eran de raza blanca, un 5 % de raza negra y un 10 % asiáticos; un 10 % eran de raza hispano/latina. El peso medio fue de 54 kg (intervalo: 38-86 kg); el índice de masa corporal medio fue de 20,5 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 17-32 kg/m<sup>2</sup>); y un 52 % tenía niveles basales de ARN del VHC ≥ 800 000 UI/ml. Los porcentajes de pacientes con genotipo 1, 2, 3 y 4 del VHC eran de un 29 %, 19 %, 43 % y 10 %; y ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (76 %) habían sido infectados por transmisión vertical. La tasa de RVS12 fue del 100 % en total.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### *Sofosbuvir*

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

### *Velpatasvir*

La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de velpatasvir se observó a las 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias en estado de equilibrio del AUC<sub>0-24</sub> y de la C<sub>máx</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>máx</sub> de velpatasvir fueron un 41 % y un 39 % menores, respectivamente, en pacientes infectados por el VHC.

### *Voxilaprevir*

La mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de voxilaprevir se observó 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias en estado de equilibrio del AUC<sub>0-24</sub> y de la C<sub>máx</sub> para voxilaprevir (n = 1591) fueron de 2577 ng•h/ml y 192 ng/ml, respectivamente. Con respecto a los sujetos sanos, (n = 63), el AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>máx</sub> 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<sub>0-inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de sofosbuvir fueron un 64 % a un 144 % y un 9 % a un 76 % superiores, respectivamente; el AUC<sub>0-inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de velpatasvir fueron un 40 % a un 166 % y un 37 % a un 187 % superiores, respectivamente; y el AUC<sub>0-inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de voxilaprevir fueron un 112 % a un 435 % y un 147 % a un 680 % superiores, respectivamente. El AUC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 no varió, y la C<sub>máx</sub> 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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue de aproximadamente 0,7.

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

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

### Biotransformación

El sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía metabólica de activación engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizada por la catepsina A (CatA) humana o la

carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis nucleotídica de la pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, GS-331007 representaba aproximadamente >90 % de la exposición sistémica total.

Velpatasvir es principalmente un sustrato del CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-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 del CYP3A4 con recambio lento. Tras una dosis única de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir, la mayor parte (aproximadamente el 91 %) de la radioactividad en el plasma era el fármaco parental. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron el voxilaprevir hidrolizado 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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la recuperación total media de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue superior al 92 %, con una recuperación aproximada del 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de Vosevi fue de 0,5 y 29 horas, respectivamente.

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

Tras una dosis única por vía oral de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-voxilaprevir, la recuperación total media de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue del 94 %; toda la radioactividad 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, incluyendo 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.

## Posibilidad de interacciones farmacológicas *in vitro* de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir son sustratos de los transportadores de fármacos gp-P 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 principalmente por CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, y de voxilaprevir principalmente por CYP3A4.

Ni sofosbuvir ni GS-331007 son inhibidores de los transportadores de fármacos gp-P, PRCM, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2), bomba de expulsión de sales biliares (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 gp-P, 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 gp-P, 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 15 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 15: 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 $\geq 50$ y $< 80$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	IR moderada (TFGe $\geq 30$ y $< 50$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	IR grave (TFGe $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NT que precisa diálisis Administrada o 1 h antes de la diálisis	Administrada o 1 h después de la diálisis	IR grave (TFGe $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	NT que precisa 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 $\uparrow$	$\geq 10$ veces $\uparrow$	$\geq 20$ 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 adultos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 50$  y  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (TFGe  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>). 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 adultos 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 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) durante 12 semanas, las farmacocinéticas de sofosbuvir y GS-331007 fueron consistentes con lo observado en pacientes adultos 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 adultos 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 adultos 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 4.2).

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 adultos 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 adultos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC<sub>0-24</sub> del sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-24</sub> de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos 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 adultos negativos para el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). La exposición plasmática de velpatasvir ( $AUC_{inf}$ ) fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y en pacientes control con función hepática normal. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos 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 adultos negativos para el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el  $AUC_{inf}$  de voxilaprevir fue un 299 % y un 500 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada e insuficiencia hepática grave, respectivamente. 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 adultos 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 4.2).

#### *Peso corporal*

En adultos, 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*

Las exposiciones a sofosbuvir, GS-331007, velpatasvir y voxilaprevir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores que recibieron dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg por vía oral una vez al día fueron similares a las de los adultos.

No se ha establecido la farmacocinética de Vosevi en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad y que pesen menos de 30 kg (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### 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 ni 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra  
Copovidona  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina (E460)

#### Recubrimiento con película

Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Macrogol (E1521)  
Alcohol polivinílico (E1203)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de polipropileno de seguridad a prueba de niños que contienen 28 comprimidos recubiertos con película con relleno de poliéster y un desecante con gel de sílice.

Tamaños de envases: cajas con 1 frasco de 28 comprimidos recubiertos con película.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26/julio/2017

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.