

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprévir.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 111 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de couleur beige, de dimensions 10 mm x 20 mm, portant l'inscription « GSI » sur une face et « 3 » sur l'autre face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Vosevi est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Vosevi doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

#### Posologie

La dose recommandée de Vosevi est d'un comprimé par voie orale une fois par jour, à prendre avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

Les durées de traitement recommandées applicables à tous les génotypes du VHC sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Durées du traitement recommandées pour Vosevi pour tous les génotypes du VHC**

Population de patients	Durée du traitement
Patients naïfs de traitement par AAD sans cirrhose	8 semaines
Patients naïfs de traitement par AAD avec une cirrhose compensée	12 semaines 8 semaines peuvent être envisagées chez les patients infectés par le génotype 3 (voir rubrique 5.1)
Patients préalablement traités par AAD* sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée	12 semaines

AAD : antiviraux à action directe

\* Dans les essais cliniques, les patients préalablement traités par AAD ont été exposés à des associations de traitements contenant l'un des AAD suivants : daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprévir, lédipasvir, ombitasvir, paritaprévir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir (administrés avec le sofosbuvir et le velpatasvir pendant moins de 12 semaines)

#### *Dose oubliée*

Les patients doivent être informés que s'ils oublient de prendre une dose de Vosevi et qu'ils s'en rendent compte dans les 18 heures qui suivent leur prise habituelle, ils doivent prendre le comprimé le plus tôt possible et prendre ensuite la dose suivante comme prévu. S'ils s'en rendent compte plus de 18 heures après, ils doivent attendre et prendre la dose suivante de Vosevi comme prévu. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de double dose de Vosevi.

Les patients doivent être informés que s'ils vomissent dans les 4 heures suivant la prise de leur dose de Vosevi, ils doivent prendre un autre comprimé. S'ils vomissent plus de 4 heures après la prise de leur dose, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose de Vosevi (voir rubrique 5.1).

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose de Vosevi n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La sécurité et l'efficacité de Vosevi n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de Vosevi n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score Child-Pugh-Turcotte [CPT] A). Vosevi n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B ou C) (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Vosevi chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils devront avaler le comprimé entier, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). En raison de son goût amer, il est recommandé de ne pas croquer ni écraser le comprimé pelliculé.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et/ou de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) (par exemple, rifampicine, rifabutine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec la rosuvastatine ou le dabigatran éxilate (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol comme les contraceptifs oraux combinés ou les anneaux vaginaux contraceptifs (voir rubrique 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Bradycardie sévère et troubles de la conduction

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec sofosbuvir en association à des AAD, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de sofosbuvir en association avec des AAD. Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par Vosevi qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par Vosevi. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par Vosevi.

Tous les patients traités par Vosevi et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

#### Co-infection VHC/VHB

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Vosevi chez les patients co-infectés par le VHC et le virus de l'hépatite B (VHB). Des cas de réactivation du VHB, dont certains avec issue fatale, ont été rapportés pendant ou après le traitement par AAD. Le dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant le début du traitement. Les patients co-infectés par le VHC / VHB sont à risque de réactivation du VHB et doivent donc être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Vosevi n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de CPT A). Vosevi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B ou C) (voir rubrique 5.2).

### Patients ayant eu une transplantation hépatique

La sécurité et l'efficacité de Vosevi dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients ayant eu une transplantation hépatique n'ont pas été évaluées. Le traitement par Vosevi, conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2), doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et risques potentiels pour chaque patient.

### Utilisation avec des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des inducteurs modérés des CYP (comme l'oxcarbazépine, la rifapentine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir et/ou du voxilaprèvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Vosevi. La co-administration de ce type de médicaments avec Vosevi n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Utilisation avec des inhibiteurs puissants de l'OATP1B

Les médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de l'OATP1B (comme la ciclosporine) peuvent considérablement augmenter les concentrations plasmatiques du voxilaprèvir, pour lesquelles la sécurité d'emploi n'a pas été établie. La co-administration d'inhibiteurs puissants de l'OATP1B avec Vosevi n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Utilisation avec certains traitements anti-VIH

Il a été montré que Vosevi augmente l'exposition au ténofovir, lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement anti-VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un booster pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par Vosevi en présence d'un booster pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de Vosevi avec le comprimé à dose fixe contenant l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil utilisé en association avec un inhibiteur de protéase du VIH boosté (p. ex. darunavir) doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Chez les patients recevant de façon concomitante Vosevi avec l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, ou avec le fumarate de ténofovir disoproxil et un inhibiteur de protéase du VIH boosté, les effets indésirables associés au ténofovir doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale.

### Excipients

Vosevi contient du lactose. Par conséquent, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Vosevi contenant du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces substances actives utilisées individuellement peuvent se produire avec Vosevi.

## Interactions pharmacocinétiques

### Effet potentiel de Vosevi sur d'autres médicaments

Le velpatasvir et le voxilaprèvir sont des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, de la protéine de résistance au cancer du sein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 et OATP1B3. La co-administration de Vosevi avec des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs peut augmenter l'exposition à ces médicaments. Les médicaments qui sont des substrats sensibles à ces transporteurs et pour lesquels des taux plasmatiques élevés sont associés à des événements graves sont contre-indiqués (voir Tableau 2). Le dabigatran éxilate (un substrat du P-gp) et la rosuvastatine (substrats de l'OATP1B et du BCRP) sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3 et Tableau 2).

### Effet potentiel d'autres médicaments sur Vosevi

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir sont des substrats des transporteurs de médicaments P-gp et de la BCRP. Le velpatasvir et le voxilaprèvir sont des substrats des transporteurs de médicaments OATP1B1 et OATP1B3. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir principalement par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 et du voxilaprèvir principalement par le CYP3A4 a été observé.

#### *Médicaments pouvant diminuer l'exposition plasmatique au Vosevi*

Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la rifampicine, la rifabutine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir et/ou du voxilaprèvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Vosevi. L'utilisation de ce type de médicaments avec Vosevi est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 et Tableau 2).

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp ou des CYP (comme l'oxcarbazépine, la rifapentine, le modafinil ou l'éfavirenz) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir et/ou du voxilaprèvir, ce qui réduit l'effet thérapeutique de Vosevi. La co-administration de ce type de médicaments avec Vosevi n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 2).

#### *Médicaments pouvant augmenter l'exposition plasmatique au Vosevi*

La co-administration avec des médicaments qui inhibent la P-gp ou la BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprèvir. Les médicaments qui inhibent l'OATP1B, le CYP2B6, le CYP2C8 ou le CYP3A4 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du velpatasvir ou du voxilaprèvir. L'utilisation de puissants inhibiteurs de l'OATP1B (comme la ciclosporine) avec Vosevi n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et Tableau 2). Aucun effet cliniquement significatif avec Vosevi n'est attendu avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et les inhibiteurs du CYP. Vosevi peut être co-administré avec les inhibiteurs de la P-gp, de la BCRP et les inhibiteurs des CYP.

## Interactions pharmacodynamiques

### Patients traités avec des antagonistes de la vitamine K

Étant donné que la fonction hépatique peut changer pendant le traitement avec Vosevi, il est recommandé de procéder à une étroite surveillance des valeurs du rapport international normalisé (INR).

### Patients traités avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol

La co-administration avec des médicaments contenant de l'éthinylestradiol peut augmenter le risque d'élévations d'alanine aminotransférase (ALAT) et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 et Tableau 2).

## Interactions entre Vosevi et d'autres médicaments

Le Tableau 2 présente une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement (où l'intervalle de confiance [IC] à 90 % du rapport moyen des moindres carrés géométriques [GLSM] était dans les limites « ↔ », en dépassement supérieur « ↑ », ou en dépassement inférieur « ↓ » des limites d'interaction prédéterminées). Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études conduites avec l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, ses composants (le sofosbuvir, le velpatasvir et/ou le voxilaprèvir), ou sont des prévisions d'interactions médicamenteuses susceptibles de se produire avec Vosevi. Ce tableau n'est pas exhaustif.

**Tableau 2 : Interactions entre Vosevi et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ					
Antiacides					
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)	Interaction non étudiée. Prévisible : ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle de Vosevi.
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>					
Famotidine (40 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400/100/100 mg dose unique) <sup>c</sup>  Famotidine administrée en même temps que Vosevi	Observé : Sofosbuvir	↔	↔		Les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> peuvent être administrés en même temps que ou à distance de Vosevi, à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprèvir	↔	↔		
Cimétidine <sup>d</sup> Nizatidine <sup>d</sup> Ranitidine <sup>d</sup>  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)					

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400/100/100 mg dose unique) <sup>c</sup>  Famotidine administrée 12 heures avant Vosevi  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)	Observé : Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprèvir	↔	↔		
Inhibiteurs de la pompe à protons					
Oméprazole (20 mg une fois par jour) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprèvir (400/100/100 mg dose unique) <sup>c</sup>  Oméprazole administré 2 heures avant Vosevi  Lansoprazole <sup>d</sup> Rabéprazole <sup>d</sup> Pantoprazole <sup>d</sup> Ésoméprazole <sup>d</sup>  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)	Observé : Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65, 0,91)	↓ 0,73 (0,67, 0,79)		Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être administrés avec Vosevi à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38, 0,49)	↓ 0,46 (0,41, 0,52)		
	Voxilaprèvir	↓ 0,76 (0,69, 0,85)	↔		
Oméprazole (20 mg une fois par jour) + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprèvir (400/100/100 mg dose unique) <sup>c</sup>  Oméprazole administré 4 heures après Vosevi  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)	Observé : Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprèvir	↔	↔		



Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
ANTIARYTHMIQUES					
Amiodarone	Interaction non étudiée. Effet sur les concentrations d'amiodarone, de voxilaprèvir, de velpatasvir et de sofosbuvir inconnu.				N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament avec Vosevi (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Digoxine	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprèvir				La co-administration de Vosevi avec la digoxine peut augmenter la concentration de digoxine. La prudence s'impose et il est recommandé de surveiller la concentration thérapeutique de la digoxine.
Digoxine (0,25 mg dose unique) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg dose unique)  (Inhibition de la P-gp)	Effet sur l'exposition au velpatasvir non étudié <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Observé :</i> Digoxine	↑ 1,88 (1,71, 2,08)	↑ 1,34 (1,13, 1,60)		
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran éxétilate (75 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400/100/100 mg dose unique) + voxilaprèvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>  (Inhibition de la P-gp)	Effet sur les concentrations de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprèvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				Vosevi est contre-indiqué avec le dabigatran éxétilate (voir rubrique 4.3).
	<i>Observé :</i> Dabigatran	↑ 2,87 (2,61, 3,15)	↑ 2,61 (2,41, 2,82)		
Édoxaban  (Inhibition de l'OATP1B1)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Édoxaban (métabolite actif) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				La co-administration de Vosevi avec l'édoxaban n'est pas recommandée. Si l'utilisation d'un inhibiteur direct du facteur Xa est jugée nécessaire, apixaban ou rivaroxaban peuvent être envisagés.
Antagonistes de la vitamine K  (Changements de la fonction hépatique pendant le traitement avec Vosevi)	Interaction non étudiée.				Il est recommandé de surveiller étroitement les valeurs du INR lorsque Vosevi est co-administré avec tous les antagonistes de la vitamine K.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
ANTICONVULSIVANTS					
Phénytoïne Phénobarbital  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible</i> : ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprévir				Vosevi est contre-indiqué avec la phénytoïne et le phénobarbital (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible</i> : ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprévir				Vosevi est contre-indiqué avec la carbamazépine (voir rubrique 4.3).
ANTIFONGIQUES					
Kétoconazole  (Inhibition de la P-gp et du CYP3A)	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible</i> : ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprévir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni du kétoconazole n'est nécessaire.
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour) + velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Effet sur l'exposition au kétoconazole non étudié. <i>Prévisible</i> : ↔ Kétoconazole				
Itraconazole <sup>d</sup> Posaconazole <sup>d</sup> Isavuconazole <sup>d</sup>  (Inhibition de la P-gp et du CYP3A)	<i>Observé</i> : Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Voriconazole  (Inhibition du CYP3A)	Interaction étudiée uniquement avec le voxilaprévir. <i>Prévisible</i> : ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni du voriconazole n'est nécessaire.
Voriconazole (200 mg deux fois par jour) + voxilaprévir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	<i>Observé</i> : Voxilaprévir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
ANTI-MYCOBACTÉRIENS					
Rifampicine (dose unique) <sup>d</sup>  (Inhibition de l'OATP1B)	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir et le voxilaprèvir.  <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine ↔ Sofosbuvir				Vosevi est contre-indiqué avec la rifampicine (voir rubrique 4.3).
Rifampicine (600 mg dose unique) + velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05, 1,56)	↑ 1,46 (1,17, 1,83)		
Rifampicine (600 mg dose unique) + voxilaprèvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Voxilaprèvir	↑ 11,10 (8,23, 14,98)	↑ 7,91 (6,20, 10,09)		
Rifampicine (dose multiple)  (Induction de la P-gp et des CYP)	Effet sur l'exposition à la rifampicine non étudié.  <i>Prévisible :</i> ↔ Rifampicine				
Rifampicine (600 mg une fois par jour) + sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19, 0,29)	↓ 0,28 (0,24, 0,32)		
Rifampicine (600 mg une fois par jour) + velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23, 0,37)	↓ 0,18 (0,15, 0,22)		
Rifampicine (600 mg une fois par jour) + voxilaprèvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Voxilaprèvir	↔	↓ 0,27 (0,23, 0,31)		
Rifabutine Rifapentine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprèvir				Vosevi est contre-indiqué avec la rifabutine (voir rubrique 4.3).  La co-administration de Vosevi avec la rifapentine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE					
Fumarate de ténofovir disoproxil  (Inhibition de la P-gp)	Il a été démontré que Vosevi augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir (ASC et C <sub>max</sub> ) a été d'environ 40 % en cas de co-administration de Vosevi avec l'association de darunavir + ritonavir + fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine.  Chez les patients recevant de façon concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et Vosevi, les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil doivent être surveillés. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil pour les recommandations concernant la surveillance de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).				
Éfavirenz/emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (600/200/ 300 mg une fois par jour) <sup>g</sup> + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>f, h</sup>  (Induction des CYP)	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir/velpatasvir <i>Prévisible :</i> ↓ Voxilaprévir				La co-administration de Vosevi avec l'éfavirenz/ l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	<i>Observé :</i> Éfavirenz	↔	↔	↔	
	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)	
Emtricitabine/ <b>rilpivirine</b> /ténofovir alafénamide (200/25/25 mg une fois par jour) <sup>i</sup> + sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprévir (400/100/100 mg une fois par jour) + voxilaprévir (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> Rilpivirine	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni de l'emtricitabine/ rilpivirine/ténofovir alafénamide n'est nécessaire.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprévir	↔	↔	↔	

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTEASE DU VIH</b>					
<b>Atazanavir</b> boosté par le ritonavir (300 + 100 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (400/100/100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>  (Inhibition de l'OATP1B, de la P-gp et du CYP3A)	Effet sur l'exposition à l'atazanavir et au ritonavir non étudié.  <i>Prévisible :</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				La co-administration de Vosevi avec l'atazanavir devrait augmenter la concentration de voxilaprévir. La co-administration de Vosevi avec des associations contenant de l'atazanavir n'est pas recommandée.
	<i>Observé :</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)		
	Voxilaprévir	↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)		
<b>Darunavir</b> boosté par le ritonavir (800 mg + 100 mg une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour) <sup>k</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (400/100/100 mg une fois par jour) + voxilaprévir (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>  (Inhibition de l'OATP1B, de la P-gp, et du CYP3A)	<i>Observé :</i> Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58, 0,74)	Aucun ajustement de la dose de Vosevi, du darunavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62, 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprévir	↑ 1,72 (1,51, 1,97)	↑ 2,43 (2,15, 2,75)	↑ 4,00 (3,44, 4,65)	
Lopinavir  (Inhibition de l'OATP1B)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprévir				La co-administration de Vosevi avec des associations contenant du lopinavir n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE					
Raltégravir (400 mg deux fois par jour) <sup>l</sup> + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour) <sup>k</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>f, h</sup>	Interaction étudiée uniquement avec sofosbuvir/velpatasvir Prévisible : ↔ Voxilaprévyr				Aucun ajustement de la dose de Vosevi, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.
	Observé : Raltégravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42, 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
Elvitégravir/ cobicistat/ emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg une fois par jour) <sup>m</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévyr (400/100/100 mg une fois par jour) + voxilaprévyr (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>  (Inhibition de l'OATP1B, de la P-gp/BCRP et du CYP3A)	Observé : Elvitégravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni d'elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ fumarate de ténofovir alafénamide n'est nécessaire.
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44, 1,58)	↑ 3,50 (3,01, 4,07)	
	Ténofovir	↓ 0,79 (0,68, 0,92)	↔		
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09, 1,48)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30, 1,64)	
	Voxilaprévyr	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)	
Dolutégravir (50 mg une fois par jour) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>h</sup>	Interaction étudiée uniquement avec sofosbuvir/velpatasvir Prévisible : ↔ Voxilaprévyr				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni du dolutégravir n'est nécessaire.
	Observé : Dolutégravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE					
Millepertuis  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. Prévisible : ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprévyr				Vosevi est contre-indiqué avec le millepertuis (voir rubrique 4.3).

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE</b>					
Rosuvastatine	Effet sur le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				Vosevi est contre-indiqué avec la rosuvastatine (voir rubrique 4.3).
Rosuvastatine (10 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400/100/100 mg une fois par jour) + voxilaprèvir (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>  (Inhibition de l'OATP1B et du BCRP)	<i>Observé :</i> Rosuvastatine	↑ 18,9 (16,2, 22,0)	↑ 7,4 (6,7, 8,2)		
Pravastatine	Effet sur le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				La pravastatine peut être administrée avec Vosevi à une dose ne dépassant pas 40 mg de pravastatine
Pravastatine (40 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400/100/100 mg une fois par jour) + voxilaprèvir (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>  (Inhibition de l'OATP1B)	<i>Observé :</i> Pravastatine	↑ 1,89 (1,53, 2,34)	↑ 2,16 (1,79, 2,60)		
Autres statines  (Inhibition de l'OATP1B)	Effet sur l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pitavastatine et la simvastatine non étudié.				Des interactions ne peuvent être exclues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. La co-administration avec Vosevi n'est pas recommandée.
<b>ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES</b>					
Méthadone	Interaction étudiée uniquement avec le sofosbuvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni de la méthadone n'est nécessaire
Méthadone (Traitement d'entretien par méthadone [30 à 130 mg/jour]) + sofosbuvir (400 mg une fois par jour) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> R-méthadone	↔	↔	↔	
	S-méthadone	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00, 1,69)		

Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>					
Ciclosporine (600 mg dose unique) <sup>f</sup> + sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>e</sup>  (Inhibition de l'OATP1B ou de la P-gp ou du BCRP)	Observé : Ciclosporine	↔	↔		La co-administration de Vosevi avec la ciclosporine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87, 3,45)	↑ 4,53 (3,26, 6,30)		
Ciclosporine (600 mg dose unique) <sup>e</sup> + velpatasvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Ciclosporine	↔	↓ 0,88 (0,78, 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22, 2,01)	↑ 2,03 (1,51, 2,71)		
Ciclosporine (600 mg dose unique) <sup>e</sup> + voxilaprèvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Ciclosporine	↔	↔		
	Voxilaprèvir	↑ 19,0 (14,1, 25,6)	↑ 9,4 (7,4, 12,0)		
Tacrolimus	Effet sur l'exposition au velpatasvir ou au voxilaprèvir non étudié. Prévisible : ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni du tacrolimus n'est nécessaire.
Tacrolimus (5 mg dose unique) <sup>e</sup> + sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>f</sup>	Observé : 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>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>					
Norgestimate/ éthinyloestradiol (norgestimate 0,180 mg/0,215 mg/ 0,25 mg/éthinyloestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir (400/100/ 100 mg une fois par jour) + voxilaprèvir (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>	Observé : Norelgestro- mine	↔	↔	↔	Vosevi est contre-indiqué avec les médicaments contenant de l'éthinyloestradiol (voir rubrique 4.3). Des méthodes de contraception alternatives (comme des méthodes de contraception avec progestatif seul ou non hormonales) doivent être envisagées.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Éthinyloestra- diol	↔	↔	↔	



Médicament par classes thérapeutiques/ Mécanisme d'interaction possible	Effets sur la concentration des médicaments. Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) <sup>a, b</sup>				Recommandation concernant la co-administration avec Vosevi
	Substance active	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	
<b>STIMULANTS</b>					
Modafinil  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprévir				La co-administration de Vosevi avec le modafinil n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

a. Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés avec un seul médicament étudié ou en association avec les deux médicaments étudiés. Absence d'effet = 1,00.

b. Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.

c. Absence d'interaction pharmacocinétique dans la limite inférieure de 70 %.

d. Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.

e. Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.

f. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.

g. Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, d'émtricitabine et de ténofovir DF.

h. Administré en association à dose fixe de sofosbuvir, de velpatasvir.

i. Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, de rilpivirine et de ténofovir alafénamide.

k. Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, de fumarate de ténofovir disoproxil.

l. Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.

m. Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, de cobicistat, d'émtricitabine et de ténofovir alafénamide.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprévir ou de Vosevi chez la femme enceinte.

#### *Sofosbuvir*

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'a pas été possible d'évaluer complètement les marges d'exposition avec le sofosbuvir chez le rat par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée (voir rubrique 5.3).

#### *Velpatasvir*

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un lien possible avec une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

#### *Voxilaprévir*

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, l'utilisation de Vosevi n'est pas recommandée pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si le sofosbuvir, ses métabolites, le velpatasvir ou le voxilaprévir sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de velpatasvir et de métabolites du sofosbuvir dans le lait. Lorsqu'il est administré aux rates allaitantes, le voxilaprévir a été détecté dans le plasma des rats allaités.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Vosevi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

## Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet de Vosevi sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du sofosbuvir, du velpatasvir ou du voxilaprévir sur la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Vosevi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation de la sécurité d'emploi de Vosevi est basée sur les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3 dans lesquels 1 543 patients ont reçu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir ou sofosbuvir/velpatasvir + voxilaprévir pendant 8 ou 12 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement définitivement en raison d'effets indésirables a été de 0,1 % pour les patients traités par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 8 semaines. Aucun patient traité par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ou peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tableau 3 : Effets indésirables identifiés avec Vosevi**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent	maux de tête
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent	diarrhées, nausées
Fréquent	douleurs abdominales, baisse de l'appétit, vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Peu fréquent	rash
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent	myalgies
Peu fréquent	spasmes musculaires
<i>Investigations biologiques :</i>	
Fréquent	augmentation de la bilirubine totale

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec le sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe, lors de la co-administration avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## Anomalies biologiques

### *Bilirubine totale*

Dans les essais de phase 3, des augmentations de la bilirubine totale inférieures ou égales à 1,5 x la limite supérieure de la normale ont été observées chez 4 % des patients sans cirrhose et 10 % des patients avec une cirrhose compensée, en raison de l'inhibition d'OATP1B1 et d'OATP1B3 par le voxilaprévir. Les taux de bilirubine totale ont diminué après la fin du traitement par Vosevi.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Les plus fortes doses documentées de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir étaient, respectivement, des doses uniques de 1 200 mg, de 500 mg et de 900 mg. Dans les études sur le sofosbuvir et le velpatasvir chez des volontaires sains, aucun effet indésirable n'a été observé à ces doses et les événements indésirables étaient similaires, en fréquence et en intensité, à ceux rapportés dans les groupes placebo. Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par 900 mg de voxilaprévir ont été les diarrhées (34 %), les nausées (17 %) et les maux de tête (9 %).

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de Vosevi. Si un surdosage se produit, tous les symptômes de toxicité seront surveillés chez le patient. Le traitement d'un surdosage de Vosevi consiste en des mesures générales de soutien, avec surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. L'hémodialyse peut éliminer efficacement le principal métabolite circulant du sofosbuvir (c'est-à-dire le GS-331007), avec un ratio d'extraction de 53 %. Il est peu probable que l'hémodialyse permette d'éliminer de manière significative le velpatasvir ou le voxilaprévir étant donné que ces derniers sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à action directe, code ATC : non encore attribué

### Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est nécessaire pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est une pro-drogue nucléotidique qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être intégré dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne. Dans un essai biochimique le GS-461203 a inhibé l'activité polymérase du recombinant NS5B du VHC de génotype 1b, 2a, 3a et 4a. Le GS-461203 n'est ni un inhibiteur des ADN polymérases et ARN polymérases humaines, ni un inhibiteur de l'ARN polymérase mitochondriale.

Le velpatasvir est un inhibiteur pangénotypique du VHC ciblant la protéine NS5A du VHC, qui est nécessaire pour la réplication virale.

Le voxilaprévir est un inhibiteur pan génotypique de la protéase NS3/4A du VHC. Le voxilaprévir agit comme inhibiteur réversible non-covalent de la protéase NS3/4A.

## Activité antivirale

Les valeurs de concentration efficace 50 % (CE<sub>50</sub>) du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences des protéases NS5B, NS5A et NS3 provenant des souches de laboratoire sont présentées dans le Tableau 4. Les valeurs CE<sub>50</sub> du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 5.

**Tableau 4 : Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques de laboratoire**

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

ND : non disponible

a. Valeur moyenne à partir de plusieurs expériences du même réplicon de laboratoire.

b. Des réplicons chimériques stables 1b portant des gènes NS5B du génotype 2b, 5a ou 6a ont été utilisés pour les tests.

c. Données provenant de diverses souches de réplicons de pleine longueur NS5A ou de réplicons chimériques NS5A portant des gènes NS5A pleine longueur qui contiennent des polymorphismes L31 ou M31.

d. Données provenant d'un réplicon chimérique porteur des acides aminés 9 à 184 de la protéine NS5A.

e. Lignées cellulaires stables exprimant des réplicons codant pour la luciférase Renilla.

f. Les données obtenues chez des réplicons transfectés de façon transitoire.

**Tableau 5 : Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprévir contre les réplicons transitoires contenant la protéase NS5A, NS5B ou NS3 provenant d'isolats cliniques**

Génotype du réplicon	Réplicons contenant de la NS5B provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant de la NS5A provenant d'isolats cliniques		Réplicons contenant la protéase NS3 provenant d'isolats cliniques	
	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du sofosbuvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du velpatasvir, nM (plage)	Nombre d'isolats cliniques	CE <sub>50</sub> médiane du voxilaprévir, nM (plage)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)	58	0,59 (0,14-19,16)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)	29	0,50 (0,19-2,87)
2a	1	28	8	0,011 (0,006-0,364)	18	2,8 (1,78-6,72)
2b	14	30 (14-81)	16	0,002 (0,0003-0,007)	43	2,1 (0,92-8,3)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)	32	6,3 (1,3-21,48)
4a	ND	ND	5	0,002 (0,001-0,004)	58	0,52 (0,12-1,7)
4d	ND	ND	10	0,007 (0,004-0,011)	11	0,85 (0,41-1,1)
4r	ND	ND	7	0,003 (0,002-0,006)	1	1,15 NA
5a	ND	ND	42	0,005 (0,001-0,019)	16	1,8 (0,87-5,63)
6a	ND	ND	26	0,007 (0,0005-0,113)	15	2,7 (0,23-7,35)
6e	ND	ND	15	0,024 (0,005-0,433)	12	0,2 (0,12-0,43)

ND : non disponible

La présence de 40 % de sérum humain n'a pas eu d'effet sur l'activité anti-VHC du sofosbuvir mais a réduit d'un facteur 13 et 6,8, respectivement, l'activité anti-VHC du velpatasvir et du voxilaprévir contre les réplicons du VHC de génotype 1a.

## Résistance

### *Dans les cultures cellulaires*

Pour le sofosbuvir, la substitution S282T dans la NS5B a été sélectionnée dans les réplicons de génotype 1 à 6 et a été associée à une sensibilité 2 à 18 fois plus faible au sofosbuvir.

Pour le velpatasvir, dans les réplicons de génotype 1 à 6, les substitutions associées à une résistance sélectionnées dans 2 ou plusieurs génotypes étaient L31I/V et Y93H. La mutagenèse dirigée de variants associés à une résistance (VAR) de la NS5A a démontré que des substitutions conférant une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir sont M28G, A92K et Y93H/N/R/W dans le génotype 1a, A92K dans le génotype 1b, C92T et Y93H/N dans le génotype 2b, Y93H dans le génotype 3 et L31V et P32A/L/Q/R dans le génotype 6. Aucune VAR individuelle testée dans les génotypes 2a, 4a ou 5a n'a conféré une réduction > 100 fois de la sensibilité au velpatasvir.

Pour le voxilaprévir dans les réplicons de génotype 1 à 6, les substitutions associées à une résistance sélectionnées dans 2 ou plusieurs génotypes étaient Q41H, A156V/T/L et D168E/H/Y. La mutagenèse dirigée de VAR connus de la NS3 a démontré que les substitutions conférant une réduction > 100 fois de la sensibilité au voxilaprévir sont A156V, A156T ou A156L dans les génotypes 1a, 1b, 2a, 3a et 4. Aucune VAR individuelle testée dans les génotypes 2b, 5a ou 6a n'a conféré une réduction > 100 fois de la sensibilité au voxilaprévir.

Pour le velpatasvir et le voxilaprèvir, les combinaisons de VAR ont souvent montré des diminutions plus importantes de la sensibilité par rapport à chaque VAR seule.

#### *Résistance croisée en culture cellulaire*

Le voxilaprèvir est actif *in vitro* contre la plupart des VAR de la NS3 qui confèrent une résistance aux inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération. De plus, le velpatasvir est actif *in vitro* contre la plupart des VAR de la NS5A qui confèrent une résistance au lédipasvir et au daclatasvir. Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir ont été totalement actifs contre les substitutions associées à la résistance aux autres classes d'AAD dotés de mécanismes d'action différents, par exemple, le voxilaprèvir était totalement actif contre les VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS5A et de la NS5B.

#### *Dans les études cliniques*

##### *Études chez les patients préalablement traités par AAD*

Sur les 263 patients préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A qui ont reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir pendant 12 semaines dans le cadre de l'étude POLARIS-1 (voir Tableau 10), 7 des 263 (3 %) patients (2 avec un génotype 1, 4 avec un génotype 3 et 1 avec un génotype 4) n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue (RVS12) et ont fait l'objet d'une analyse de la résistance ; 6 ont rechuté et 1 a présenté un échappement virologique avec des données pharmacocinétiques cohérentes avec une non observance. Le patient porteur du VHC génotype 1a et en échappement virologique a développé les VAR L31M et Y93H de la NS5A. Un patient porteur du VHC génotype 4d ayant rechuté a développé le VAR Y93H de la NS5A. Aucun VAR de l'inhibiteur nucléosidique (IN) de la NS3, NS5A ou NS5B n'est apparu chez les 5 autres patients ayant rechuté.

Sur les 182 patients préalablement traités par AAD qui ont reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir pendant 12 semaines dans le cadre de l'étude POLARIS-4 (voir Tableau 11), 1 des 182 patients (1 %) a rechuté et a fait l'objet d'une analyse de la résistance. Aucun VAR de l'IN de la NS3, NS5A ou NS5B n'est apparu chez ce patient infecté par le VHC de génotype 1a.

##### *Études chez les patients naïfs de traitement par AAD*

Dans le groupe de traitement de 8 semaines par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir de l'étude POLARIS-2 (voir Tableau 12), un total de 21 sur 501 (4 %) patients (16 porteurs du génotype 1, 2 porteurs du génotype 2, 2 porteurs du génotype 4, et 1 porteur du génotype 5) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'une rechute. Parmi ces 21 patients, 1 patient présentait un virus ayant développé des VAR Q30R et L31M de la NS5A au moment de l'échec. Aucun VAR de l'IN de la NS3 et de la NS5B n'est apparu chez ces 21 patients en échec. Dans le groupe de traitement de 12 semaines par sofosbuvir/velpatasvir, un total de 3 sur 440 (1 %) patients (2 porteurs du génotype 1, 1 porteur du génotype 4) ont fait l'objet d'une analyse de résistance en raison d'une rechute. Sur ces 3 patients, 1 patient (33 %) présentait un virus ayant développé un VAR Y93N de la NS5A au moment de l'échec. Aucun VAR de l'IN de la NS3 ou de la NS5B n'est apparu chez ces 3 patients.

Dans le groupe de traitement de 8 semaines par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir de l'étude POLARIS-3 (voir Tableau 14), 2 patients sur 110 (2 %) (génotype 3) ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'une rechute. Aucun VAR de l'IN de la NS3, NS5A ou NS5B n'est apparu chez ces patients. Dans le groupe de traitement de 12 semaines par sofosbuvir/velpatasvir, 2 sur 109 (2 %) patients ont fait l'objet d'une analyse de la résistance en raison d'un échec virologique. Ces deux patients présentaient un virus ayant développé un VAR Y93H de la NS5A au moment de l'échec. Aucun VAR de l'IN de la NS3 ou de la NS5B n'est apparu chez ces patients.

#### Effet de la présence initiale de variants du VHC associés à la résistance sur la réponse au traitement

##### *Études chez les patients préalablement traités par AAD*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS3 et de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement chez les patients ayant été préalablement traités par AAD et qui avaient reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir pendant 12 semaines dans le cadre des études POLARIS-1 et POLARIS-4. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : RVS12 chez les patients préalablement traités par AAD avec ou sans VARs de la NS3 ou de la NS5A à l'inclusion, par étude**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 12 semaines	
	POLARIS-1 (n = 260)	POLARIS-4 (n = 179)
Aucun VAR de la NS3 ou de la NS5A	98 % (42/43)	99 % (85/86)
Tout VAR de la NS3 ou de la NS5A	97 % (199/205)	100 % (83/83)
NS3 uniquement	100 % (9/9)	100 % (39/39)
NS5A uniquement	97 % (120/124)	100 % (40/40)
NS3 et NS5A	97 % (70/72)	100 % (4/4)
VAR non déterminé pour la NS3 et la NS5A <sup>a</sup>	100 % (12/12)	100 % (10/10)

a. Patients avec échec du séquençage du gène de la NS3 et/ou de la NS5A.

La RVS12 a été obtenue chez 18 des 19 (95 %) patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion dans l'étude POLARIS-1, dont 2 patients qui avaient un virus porteurs du VAR de l'IN S282T de la NS5B en plus des VAR de la NS5A à l'inclusion. Dans l'étude POLARIS-4, un total de 14 patients présentaient un virus porteur du VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion et ils avaient tous obtenu une RVS12.

#### *Études chez les patients naïfs de traitement par AAD*

Des analyses ont été réalisées pour étudier l'association entre les VAR de la NS3 et de la NS5A préexistants à l'inclusion et les résultats du traitement chez les patients qui n'avaient pas été préalablement traités par AAD et qui avaient reçu le traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 8 semaines dans le cadre des études POLARIS-2 et POLARIS-3. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : RVS12 chez les patients naïfs de traitement par AAD avec ou sans VAR de la NS3 ou de la NS5A à l'inclusion, par étude**

	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir pendant 8 semaines	
	POLARIS-2 (n = 498)	POLARIS-3 (n = 108)
Aucun VAR de la NS3 ou de la NS5A	98 % (224/229)	98 % (80/82)
Tout VAR de la NS3 ou de la NS5A	94 % (234/250)	100 % (23/23)
NS3 uniquement	91 % (100/110)	100 % (2/2)
NS5A uniquement	95 % (114/120)	100 % (20/20)
NS3 et NS5A	100 % (20/20)	100 % (1/1)
VAR non déterminé pour la NS3 et la NS5A <sup>a</sup>	100 % (19/19)	100 % (3/3)

a. Patients avec échec du séquençage du gène de la NS3 et/ou de la NS5A.

La RVS12 a été obtenue chez l'ensemble des 39 patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS5B à l'inclusion dans l'étude POLARIS-2 et 2 des 3 (67 %) patients de l'étude POLARIS-3. Le VAR S282T de l'IN de la NS5B n'a été détecté chez aucun des patients des études POLARIS-2 et POLARIS-3. Parmi les patients de génotype 1a dans l'étude POLARIS-2, la RVS12 était de 87 % (53/61) chez ceux qui étaient porteurs des VAR Q80K/L/R et de 94% (99/105) chez ceux qui n'étaient pas porteurs des VAR Q80K/L/R.

#### Efficacité clinique

L'efficacité de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprévir [VOX]) a été évaluée dans quatre études de phase 3, deux études chez des patients préalablement traités par AAD et deux études chez des patients naïfs de traitement par AAD infectés par un VHC de génotype 1 à 6 sans cirrhose ou

avec cirrhose compensée, comme résumé dans le Tableau 8. La population et les caractéristiques à l'inclusion sont détaillées dans le Tableau 9.

**Tableau 8 : Études menées avec Vosevi**

Étude	Population	Bras et durée de l'étude (Nombre de patients traités)	Autres précisions sur l'étude
POLARIS-1 (randomisée, en double aveugle)	Patients préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A, GT1-6, avec ou sans cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semaines (N=263)</li> <li>• Placebo 12 semaines (N=152)</li> </ul>	Étude contre placebo dans laquelle les patients ayant une infection par GT1 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 SOF/VEL/VOX ou placebo pendant 12 semaines. Les patients ayant une infection par GT2-6 ont été inclus uniquement dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX.
POLARIS-4 (en ouvert)	Patients préalablement traités par AAD (n'ayant pas reçu un traitement par un inhibiteur de la NS5A), GT1-6, avec ou sans cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 12 semaines (N=182)</li> <li>• SOF/VEL 12 semaines (N=151)</li> </ul>	Les patients ayant une infection par GT1-3 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL pendant 12 semaines. Les patients ayant une infection par GT4-6 ont été inclus uniquement dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX.
POLARIS-2 (en ouvert)	Patients naïfs de traitement par AAD, GT 1, 2, 4, 5 ou 6, avec ou sans cirrhose GT 3 sans cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semaines (N=501)</li> <li>• SOF/VEL 12 semaines (N=440)</li> </ul>	Les patients porteurs de GT1-4 ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 SOF/VEL/VOX pendant 8 semaines ou SOF/VEL pendant 12 semaines. Les patients ayant une infection par GT5-6 ont été inclus uniquement dans le groupe de traitement de 8 semaines par SOF/VEL/VOX.
POLARIS-3 (en ouvert)	Patients naïfs de traitement par AAD avec GT 3 et cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF/VEL/VOX 8 semaines (N=110)</li> <li>• SOF/VEL 12 semaines (N=109)</li> </ul>	Les patients ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 SOF/VEL/VOX pendant 8 semaines ou SOF/VEL pendant 12 semaines.

AAD : antiviraux à action directe ; GT : génotype ; SOF : sofosbuvir ; VEL : velpatasvir ; VOX : voxilaprévir



**Tableau 9 : Population et caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans les études POLARIS-1, -2, -3 et -4**

	Études avec des patients préalablement traités par AAD		Études avec des patients naïfs de traitement par AAD	
Caractéristiques des patients	POLARIS-1 (n =415)	POLARIS-4 (n =333)	POLARIS-2 (n =941)	POLARIS-3 (n =219)
Âge (ans) médiane (plage)	59 (27-84)	58 (24-85)	55 (18-82)	56 (25-75)
Sexe masculin	77 % (321)	77 % (257)	52 % (492)	72 % (157)
<i>Origine ethnique</i>				
Noirs/Afro-Américains	14 % (60)	9 % (29)	10 % (95)	< 1 % (1)
Blancs	81 % (335)	87 % (291)	80 % (756)	90 % (197)
Hispaniques/Latino-Américains	6 % (25)	8 % (27)	9 % (84)	8 % (17)
<i>Génotype</i>				
Génotype 1a	53 % (218)	29 % (98)	36 % (341)	0
Génotype 1b	18 % (76)	14 % (46)	13 % (122)	0
Génotype 2	1 % (5)	19 % (64)	12 % (116)	0
Génotype 3	19 % (78)	32 % (106)	19 % (181)	100 % (219)
Génotype 4	5 % (22)	5,7 % (19)	13 % (120)	0
Génotype 5	< 1 % (1)	0	2 % (18)	0
Génotype 6	2 % (8)	0	4 % (39)	0
IL28B CC	18 % (74)	19 % (62)	32 % (302)	42 % (93)
ARN du VHC ≥ 800 000 IU/ml	74 % (306)	75 % (249)	69 % (648)	69 % (151)
Cirrhose compensée	41 % (172)	46 % (153)	18 % (174)	100 % (219)
<i>Sites</i>				
USA	57 % (236)	56 % (188)	59 % (552)	44 % (96)
Non-USA	43 % (179)	44 % (145)	41 % (389)	56 % (123)

Les taux sériques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (version 2.0), avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/mL. La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal pour déterminer le taux de guérison du VHC.

#### *Études cliniques chez les patients préalablement traités par AAD*

##### *Adultes préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-1)*

Le Tableau 10 présente la RVS12 par génotype du VHC pour l'étude POLARIS-1. Le délai médian entre un échec au traitement antérieur par AAD et la première administration de Vosevi chez les patients inclus dans l'étude POLARIS-1 a été de 39 semaines (intervalle : 11 à 299 semaines). Aucun patient du groupe placebo n'a atteint la RVS4.

**Tableau 10 : RVS12 chez les patients préalablement traités par un inhibiteur de la NS5A, par génotype du VHC, dans l'étude POLARIS-1\***

	SOF/VEL/VOX 12 semaines (n = 263)								
	Total (tous les 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>Résultat pour les patients sans RVS</i>									
Échec virologique sous traitement <sup>c</sup>	<1 % (1/263)	1 % (1/101)	0/45	1 % (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
Rechute <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
Autre <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 = génotype

\* Les inhibiteurs de la NS5A antérieurs les plus fréquents ont été le lédipasvir (LDV) (51 %), le daclatasvir (27%) et l'ombitasvir (11 %).

a. Un patient avec un génotype non déterminé a obtenu une RVS12.

b. Quatre patients avaient des sous-types du génotype 1 autre que le génotype 1a ou le génotype 1b ; les 4 patients ont obtenu une RVS12.

c. Les données pharmacocinétiques du patient en échec virologique sous traitement étaient cohérentes avec une non observance.

d. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

e. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

*Adultes préalablement traités par AAD qui n'ont pas reçu un traitement par un inhibiteur de la NS5A (POLARIS-4)*

Le Tableau 11 présente la RVS12 par génotype du VHC et résultat virologique pour l'essai POLARIS-4. Le délai médian entre un échec au traitement antérieur par AAD et la première administration de Vosevi ou de sofosbuvir/velpatasvir chez les patients inclus dans l'étude POLARIS-4 a été de 76 semaines (intervalle : 10 à 549 semaines).

**Tableau 11 : RVS12 par génotype du VHC et résultat virologique de l'étude POLARIS-4**

	SOF/VEL/VOX 12 semaines (n = 182)	SOF/VEL 12 semaines (n = 151)
<b>RVS12 globale</b>	<b>98 % (178/182)</b>	<b>90 % (136/151)</b>
Génotype 1	97 % (76/78)	91 % (60/66)
Génotype 1a	98 % (53/54)	89 % (39/44)
Génotype 1b	96 % (23/24)	95 % (21/22)
Génotype 2	100 % (31/31)	97 % (32/33)
Génotype 3	96 % (52/54)	85 % (44/52)
Génotype 4	100 % (19/19)	0/0
<i>Résultat pour les patients sans RVS</i>		
Échec virologique sous traitement <sup>a</sup>	0/182	1 % (1/151)
Rechute <sup>b</sup>	1 % (1/182)	9 % (14/150)
Autre <sup>c</sup>	2 % (3/182)	0/151

a. La majorité (85 %) des patients avaient préalablement été en échec d'un traitement contenant du sofosbuvir.

b. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

c. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

*Études cliniques chez les patients naïfs de traitement par AAD*

*Adultes naïfs de traitement par AAD avec une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 (POLARIS-2)*

Le Tableau 12 présente la RVS12 par génotype du VHC et les résultats virologiques pour l'essai POLARIS-2.

**Tableau 12 : RVS12 par génotype du VHC et résultats virologiques de l'étude POLARIS-2\***

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semaines (n = 501)</b>	<b>SOF/VEL 12 semaines (n = 440)</b>
<b>RVS12 globale<sup>a</sup></b>	<b>95 % (477/501)</b>	<b>98 % (432/440)</b>
Génotype 1 <sup>b</sup>	93 % (217/233)	98 % (228/232)
Génotype 1a	92 % (155/169)	99 % (170/172)
Génotype 1b	97 % (61/63)	97 % (57/59)
Génotype 2	97 % (61/63)	100 % (53/53)
Génotype 3	99 % (91/92)	97 % (86/89)
Génotype 4	94 % (59/63)	98 % (56/57)
Génotype 5	94 % (17/18)	0/0
Génotype 6	100 % (30/30)	100 % (9/9)
<i>Résultat pour les patients sans RVS</i>		
Échec virologique sous traitement	0/501	0/440
Rechute <sup>c</sup>	4 % (21/498)	1 % (3/439)
Autre <sup>d</sup>	1 % (3/501)	1 % (5/440)

\* 23 % des patients inclus dans POLARIS-2 avaient reçu un traitement antérieur contenant de l'interféron.

a. Deux patients de génotype non déterminé dans le groupe SOF/VEL/VOX ont obtenu une RVS12.

b. Deux patients avaient des sous-types du génotype 1 autres que le génotype 1a ou le génotype 1b ; les deux patients ont obtenu une RVS12.

c. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

d. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

Le traitement avec Vosevi pendant 8 semaines dans le cadre de l'étude POLARIS-2 n'a pas démontré une non infériorité au traitement par sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines avec une marge préspecifiée de -5 %. La différence en termes de RVS12 résultait du taux de réponse plus bas chez les patients ayant une infection VHC de génotype 1a et/ou une cirrhose. Chez les patients porteurs du génotype 1a sans cirrhose traités par Vosevi pendant 8 semaines, les résultats ont été influencés par les facteurs à l'inclusion suivants : IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, VAR Q80K/L/R, IL28B non-CC, ARN du VHC  $\geq 800\,000$  UI/ml. La RVS12 a été de 98 % chez ceux qui présentaient au maximum deux facteurs et de 81 % chez ceux qui présentaient trois ou quatre facteurs. Le Tableau 13 présente la RVS12 par génotype du VHC, par statut de la cirrhose, pour l'essai POLARIS-2.

**Tableau 13 : RVS12 par génotype du VHC et résultats virologiques chez les patients avec ou sans cirrhose ayant reçu le traitement de 8 semaines par Vosevi dans le cadre de l'étude POLARIS-2.**

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semaines</b>	
	<b>Sans cirrhose (411/501)</b>	<b>Avec cirrhose (90/501)</b>
<b>RVS12 globale<sup>a</sup></b>	<b>96 % (395/411)</b>	<b>91 % (82/90)</b>
Génotype 1 <sup>b</sup>	94 % (162/172)	90 % (55/61)
Génotype 1a	92 % (109/118) <sup>c</sup>	90 % (46/51)
Génotype 1b	98 % (52/53)	90 % (9/10)
Génotype 2	96 % (47/49)	100 % (14/14)
Génotype 3	99 % (90/91)	100 % (1/1)
Génotype 4	96 % (51/53)	80 % (8/10)
Génotype 5	94 % (16/17)	100 % (1/1)
Génotype 6	100 % (27/27)	100 % (3/3)
<i>Résultat pour les patients sans RVS</i>		
Échec virologique sous traitement	0/411	0/90
Rechute <sup>d</sup>	3 % (14/409)	8 % (7/89)
Autre <sup>e</sup>	< 1 % (2/411)	1 % (1/90)

a. Deux patients sans cirrhose de génotype non déterminé dans le groupe SOF/VEL/VOX ont obtenu une RVS12.

b. Un patient sans cirrhose présentait un sous-type de génotype 1 autre que le génotype 1a ou le génotype 1b ; le patient a obtenu une RVS12.

c. La RVS12 est de 89 % chez les patients de génotype 1a recrutés dans les centres aux États-Unis et de 97 % chez les patients de génotype 1a recrutés dans les centres en dehors des États-Unis

d. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

e. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

*Adultes naïfs de traitement par AAD ayant une infection par le VHC de génotype 3 et une cirrhose compensée (POLARIS-3)*

Le Tableau 14 présente la RVS12 et les résultats virologiques pour l'étude POLARIS-3.

**Tableau 14 : RVS12 et résultats virologiques dans l'étude POLARIS-3 (VHC de génotype 3 avec cirrhose compensée)\***

	<b>SOF/VEL/VOX 8 semaines (n = 110)</b>	<b>SOF/VEL 12 semaines (n = 109)</b>
<b>RVS12</b>	<b>96 % (106/110)</b>	<b>96 % (105/109)</b>
<i>Résultat pour les patients sans RVS</i>		
Échec virologique sous traitement	0/110	1 % (1/109)
Rechute <sup>a</sup>	2 % (2/108)	1 % (1/107)
Autre <sup>b</sup>	2 % (2/110)	2 % (2/109)

\* 29 % des patients inclus dans POLARIS-3 avaient reçu un traitement antérieur contenant de l'interféron.

a. Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.

b. « Autre » désigne les patients avec des données manquantes et ceux qui ont arrêté le traitement avant la suppression virologique.

#### *Personnes âgées*

Les études cliniques portant sur Vosevi ont inclus 189 patients âgés de 65 ans et plus (17 % du nombre total de patients dans les études cliniques de phase 2 et 3). Les taux de réponse observés chez les patients de ≥ 65 ans étaient similaires à ceux des patients de < 65 ans dans tous les groupes de traitement.

#### *Population pédiatrique*

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprévir ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients atteints d'hépatite C chronique.

#### *Sofosbuvir*

Après administration orale de Vosevi, le sofosbuvir a été rapidement absorbé et le pic plasmatique médian a été atteint 2 heures après l'administration de la dose. Le pic plasmatique médian de GS-331007 a été atteint 4 heures après l'administration de la dose. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre et la C<sub>max</sub> pour le sofosbuvir (n = 1 038) ont été respectivement de 1 665 ng•h/ml et de 678 ng/ml ; les moyennes de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre et la C<sub>max</sub> du GS-331007 (n = 1 593) ont été respectivement de 12 834 ng•h/ml et de 744 ng/ml. L'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> pour le sofosbuvir et le GS-331007 ont été similaires chez les sujets adultes sains et les patients infectés par le VHC.

#### *Velpatasvir*

Les pics plasmatiques médians de velpatasvir ont été atteints 4 heures après l'administration de la dose. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre et la C<sub>max</sub> pour le velpatasvir (n = 1 595) ont été respectivement de 4 041 ng•h/ml et de 311 ng/ml. Par rapport aux sujets sains (n = 137), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du velpatasvir ont été inférieures de 41 % et de 39 %, respectivement, chez les patients infectés par le VHC.

#### *Voxilaprévir*

Les pics plasmatiques médians de voxilaprévir ont été atteints 4 heures après l'administration de la dose. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC, les moyennes de l'ASC<sub>0-24</sub> à l'équilibre et la C<sub>max</sub> pour le voxilaprévir (n = 1 591) ont été respectivement de 2 577 ng•h/ml et de 192 ng/ml. Par rapport aux sujets sains (n = 63), l'ASC<sub>0-24</sub> et la C<sub>max</sub> du voxilaprévir ont été toutes deux supérieures de 260 % chez les patients infectés par le VHC.

#### *Effets de la prise de nourriture*

Lorsque Vosevi ou ses composants pris ensemble sont administrés avec de la nourriture, l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub> du sofosbuvir étaient respectivement de 64 % à 144 % et de 9 % à 76 % plus élevées ; l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub> du velpatasvir étaient respectivement de 40 % à 166 % et de 37 % à 187 % plus élevées ; l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub> du voxilaprévir étaient respectivement de 112 % à 435 % et de 147 % à 680 % plus élevées. L'ASC<sub>0-inf</sub> du GS-331007 n'a pas changé et la C<sub>max</sub> était de 19 % à 35 % plus basse lorsque Vosevi ou ses composants pris ensemble étaient administrés avec de la nourriture.

### Distribution

La liaison du sofosbuvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 61 à 65 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 1 à 20 µg/mL. La liaison du GS-331007 aux protéines est minime dans le plasma humain. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était d'environ 0,7.

La liaison du velpatasvir aux protéines plasmatiques humaines est de > 99 % et la liaison est indépendante de la concentration du produit, dans une plage de 0,09 à 1,8 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,5 et 0,7.

La liaison du voxilaprévir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ > 99%. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-voxilaprévir chez des sujets sains, le ratio de radioactivité [<sup>14</sup>C] sanguine/plasmatique était compris entre 0,5 et 0,8.

## Biotransformation

Le sofosbuvir est très largement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue de nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique. La voie d'activation métabolique implique une hydrolyse séquentielle du groupe carboxyl ester, catalysée par la cathepsine A (CatA) humaine ou la carboxyl estérase 1 (CES1), et un clivage de phosphoramidate par la protéine HINT1 (histidine triad nucleotide-binding protein) suivi d'une phosphorylation par la voie de biosynthèse des pyrimidine-nucléotides. La déphosphorylation aboutit à la formation du métabolite nucléosidique GS-331007, qui ne peut être re-phosphorylé efficacement et qui est dénué d'activité anti-VHC *in vitro*. Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, le GS-331007 représentait environ > 90 % de l'exposition systémique totale.

Le velpatasvir est principalement un substrat du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP3A4 avec un métabolisme lent. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la majorité (> 98 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le velpatasvir monohydroxylé et le velpatasvir déméthylé étaient les métabolites identifiés dans le plasma humain. Le velpatasvir inchangé est la principale forme retrouvée dans les fèces.

Le voxilaprévir est principalement un substrat du CYP3A4 avec un métabolisme lent. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-voxilaprévir, la majorité (environ 91 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le voxilaprévir hydrolysé et déshydrogéné étaient les principaux métabolites identifiés dans le plasma humain. Le voxilaprévir inchangé est la principale forme retrouvée dans les fèces.

## Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était supérieure à 92 %, dont environ 80 %, 14 % et 2,5 % récupérés respectivement dans les urines, les fèces et l'air expiré. La majorité de la dose de sofosbuvir récupérée dans les urines était du GS-331007 (78 %) et 3,5 % était du sofosbuvir. Ces résultats montrent que la clairance rénale est la principale voie d'élimination du GS-331007. Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 après administration de Vosevi étaient respectivement de 0,5 et 29 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-velpatasvir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était de 95 %, dont environ 94 % et 0,4 % récupérés dans les fèces et les urines, respectivement. Le velpatasvir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 77 % de la dose administrée, suivie par le velpatasvir monohydroxylé (5,9 %) et le velpatasvir déméthylé (3,0 %). Ces données indiquent que l'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du velpatasvir. La demi-vie terminale médiane du velpatasvir après l'administration de Vosevi était d'environ 17 heures.

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-voxilaprévir, la récupération totale moyenne de la [<sup>14</sup>C]-radioactivité était de 94 %, avec la totalité de la radioactivité mesurée dans les fèces et aucune trace dans les urines. Le voxilaprévir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 40 % de la dose administrée. Les métabolites du voxilaprévir également décelés dans les fèces comprenaient le dé-[méthylcyclopropylsulphonamide]-voxilaprévir (22,1 %), qui est formé dans les intestins, le déshydro-voxilaprévir (7,5 %), et deux métabolites du dé-[méthylcyclopropylsulphonamide]-oxy-voxilaprévir (5,4 % et 3,9 %). L'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du voxilaprévir. La demi-vie terminale médiane du voxilaprévir après l'administration de Vosevi était d'environ 33 heures.

## Linéarité/non-linéarité

Les ASC du sofosbuvir et du GS-331007 sont pratiquement proportionnelles à la dose sur la plage de doses comprise entre 200 mg et 1 200 mg. L'ASC du velpatasvir augmente d'une manière plus que proportionnelle de 5 à 50 mg et d'une manière moins que proportionnelle de 50 à 450 mg, indiquant

que l'absorption du velpatasvir est limitée par la solubilité. L'ASC du voxilaprèvir (étudié chez des sujets ayant pris de la nourriture) augmente d'une manière plus que proportionnelle dans la plage de dose de 100 à 900 mg.

#### Potentiel *in vitro* pour les interactions médicamenteuses sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir

Le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprèvir sont des substrats de transporteurs de médicaments P-gp et de la BCRP, alors que le GS-331007 ne l'est pas. Le voxilaprèvir et dans une moindre mesure le velpatasvir sont également des substrats de l'OATP1B et de l'OATP1B3. *In vitro*, un métabolisme lent du velpatasvir principalement par le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP3A4 et du voxilaprèvir principalement par le CYP3A4 a été observé.

Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs de médicaments P-gp, de la BCRP, de la protéine de multirésistance aux médicaments 2 (MRP2), de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et du transporteur de cations organiques (OCT) 1 et le GS-331007 n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, l'OAT3, l'OCT2, et de la protéine d'extrusion de multiples médicaments et toxine (MATE) 1. Le sofosbuvir et le GS-331007 ne sont pas des inhibiteurs ou des inducteurs des CYP ou des enzymes d'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1.

Le velpatasvir est un inhibiteur du transporteur de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1 et son implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs se limite principalement au processus d'absorption. À des concentrations cliniquement pertinentes, le velpatasvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques BSEP, de la protéine cotransporteur du taurocholate de sodium (NTCP), OATP1A2 ou OCT1, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, MRP2 ou MATE1, ou des CYP ou des enzymes d'UGT1A1.

Le voxilaprèvir est un inhibiteur des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3, et son implication dans les interactions médicamenteuses avec ces transporteurs se limite principalement au processus d'absorption. À des concentrations cliniquement pertinentes, le voxilaprèvir n'est pas un inhibiteur des transporteurs hépatiques, des transporteurs rénaux OCT2, OAT1, OAT3, ou MATE) 1, ou des CYP ou des enzymes UGT 1A1.

#### Pharmacocinétique chez les populations particulières

##### *Origine ethnique et sexe*

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative due à l'origine ethnique ou au sexe n'a été relevée pour le sofosbuvir, le GS-331007, le velpatasvir ou le voxilaprèvir.

##### *Personnes âgées*

L'analyse pharmacocinétique des populations de patients infectés par le VHC a montré que, dans la tranche d'âge analysée (18 à 85 ans), l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir ou au voxilaprèvir. Chez les 13 patients âgés de 75 à 84 ans pour lesquels on dispose de données pharmacocinétiques, l'exposition moyenne au voxilaprèvir était 93 % plus élevée que l'exposition moyenne observée chez les patients âgés de 18 à 64 ans.

##### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère ( $\text{DFGe} \geq 50$  et  $< 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), modérée ( $\text{DFGe} \geq 30$  et  $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) et chez des patients au stade d'IRT nécessitant une hémodialyse, après une dose unique de 400 mg de sofosbuvir. Par comparaison avec les patients à fonction rénale normale ( $\text{DFGe} > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du sofosbuvir était supérieure de 61 %, 107 % et 171 % chez l'insuffisant rénal léger, modéré et sévère, tandis que l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du GS-331007 était supérieure de 55 %, 88 % et 451 %, respectivement. Chez les patients en IRT, l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du sofosbuvir était supérieure de 28 % lorsque le sofosbuvir était administré 1 heure avant l'hémodialyse, alors qu'elle était supérieure de 60 % lorsqu'il était administré 1 heure après l'hémodialyse, respectivement. L' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$  du GS-331007 chez les patients au stade d'IRT ayant

reçu le sofosbuvir une heure avant ou une heure après l'hémodialyse était au moins 10 et 20 fois supérieure, respectivement. Le GS-331007 est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'approximativement 53 %. Après l'administration d'une dose unique de 400 mg de sofosbuvir, une hémodialyse de 4 heures a éliminé 18 % de la dose administrée (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min}$  selon la formule de Cockcroft-Gault). Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, l' $\text{ASC}_{\text{inf}}$  du velpatasvir était de 50 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du voxilaprévir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de voxilaprévir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère ( $\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min}$  selon la formule de Cockcroft-Gault). Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, l' $\text{ASC}_{\text{inf}}$  du voxilaprévir était de 71 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l' $\text{ASC}_{0-24}$  du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l' $\text{ASC}_{0-24}$  du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (score de CPT A) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir et au GS-331007.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg/jour de velpatasvir chez des patients non infectés par le VHC, présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). L'exposition plasmatique du velpatasvir ( $\text{ASC}_{\text{inf}}$ ) était similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une insuffisance hépatique sévère et les sujets témoins présentant une fonction hépatique normale. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients infectés par le VHC a montré que la cirrhose (score de CPT A) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du velpatasvir.

La pharmacocinétique du voxilaprévir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de voxilaprévir chez des patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). Par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale, l' $\text{ASC}_{\text{inf}}$  du voxilaprévir était respectivement de 299 % et 500 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. La fraction non liée du voxilaprévir était environ 2 fois plus élevée en cas d'insuffisance hépatique sévère par rapport à l'insuffisance hépatique modérée ou à une fonction hépatique normale. L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients infectés par le VHC a indiqué que les patients avec cirrhose (score de CPT A) présentaient une exposition du voxilaprévir 73 % plus élevée que ceux sans cirrhose (voir rubrique 4.2).

#### *Poids corporel*

Le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au velpatasvir ou au voxilaprévir d'après une analyse pharmacocinétique des populations.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de Vosevi n'a pas été établie chez l'enfant (voir rubrique 4.2).



### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Sofosbuvir

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de souris. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité sur le développement menées chez le rat et le lapin avec le sofosbuvir. Le sofosbuvir n'a pas eu d'effets indésirables sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal.

Le sofosbuvir ne s'est pas révélé cancérogène sur la souris et le rat dans les études de 2 ans à des expositions au GS-331007 jusqu'à 17 et 10 fois supérieures à l'exposition chez l'homme respectivement.

#### Velpatasvir

Le velpatasvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micronoyau de rat.

Le velpatasvir ne s'est pas révélé cancérogène dans une étude de 26 semaines menée chez la souris transgénique à des expositions jusqu'à 67 fois supérieures à l'exposition chez l'homme. Une étude de carcinogénicité est en cours chez le rat.

Le velpatasvir n'a pas eu d'effet sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris et le rat lors des études sur la toxicité du développement avec le velpatasvir à des expositions correspondant à une ASC d'environ 23 et 4 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Cependant, un effet tératogène potentiel a été mis en évidence chez le lapin, avec une augmentation du nombre total de malformations viscérales chez les animaux exposés à des expositions correspondant à une ASC allant jusqu'à 0,5 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. La pertinence clinique de ce résultat est inconnue. Le velpatasvir n'a eu aucun effet néfaste sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal à des expositions ASC d'environ 3 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

#### Voxilaprèvir

Le voxilaprèvir ne s'est pas révélé génotoxique lors d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris un test sur la mutagénicité bactérienne, un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test *in vivo* du micro-noyau de rat.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur le voxilaprèvir.

Aucun effet indésirable du voxilaprèvir n'a été observé sur l'accouplement et la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin lors des études sur la toxicité du développement avec le voxilaprèvir à des expositions correspondant à une ASC d'environ 141 à 4 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Aucun effet indésirable du voxilaprèvir n'a été mis en évidence sur le comportement, la reproduction ou le développement de la progéniture chez le rat dans des études de développement prénatal et postnatal à des expositions correspondant à une ASC environ 238 fois plus élevées que l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Silice colloïdale anhydre  
Copovidone  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline

#### Pelliculage

Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol  
Alcool polyvinylique  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.  
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) avec un système de fermeture de sécurité pour enfants en polypropylène, contenant 28 comprimés pelliculés, avec un tampon de polyester et un gel de silice déshydratant.

Présentations : boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1223/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : JJ mois AAAA

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
IRLANDE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p><u>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS):</u>  Afin d'évaluer le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire associé à Vosevi, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude devra être soumis avant le :</p>	<p>2e trimestre de l'année 2021</p>

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprévir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

<b>10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU</b>
---

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/17/1223/001

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Vosevi [Emballage extérieur uniquement]

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D</b>
--

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC :  
SN :  
NN :

## **B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vosevi et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vosevi ?
3. Comment prendre Vosevi ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vosevi ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Vosevi et dans quel cas est-il utilisé ?

Vosevi est un médicament contenant les substances actives sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprévir dans un seul comprimé. Il est administré chez l'adulte de 18 ans et plus pour traiter une infection virale chronique (à long terme) du foie appelée hépatite C.

Les substances actives contenues dans ce médicament agissent ensemble en bloquant trois protéines différentes dont le virus de l'hépatite C a besoin pour se développer et se reproduire, entraînant l'élimination de l'infection de l'organisme.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vosevi

##### Ne prenez jamais Vosevi

- **si vous êtes allergique** au sofosbuvir, au velpatasvir au voxilaprévir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

→ Si cela vous concerne, **ne prenez jamais Vosevi et prévenez immédiatement votre médecin.**

- **si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :**
  - **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
  - **millepertuis** (*Hypericum perforatum* : un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
  - **carbamazépine**, **phénobarbital** et **phénytoïne** (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives).

- **rosuvastatine** (un médicament utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie ou réduire le risque de certains événements cardiovasculaires) ;
- **dabigatran** (un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins) ;
- médicaments contenant de l'**éthinylestrodiol**, notamment de nombreux contraceptifs.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si :

- **vous avez des problèmes hépatiques** autre qu'une hépatite C, par exemple
  - **si vous avez** ou avez eu une infection par le virus de l'**hépatite B** car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement ;
  - **si vous avez eu une greffe du foie.**
- **vous prenez un traitement pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**, car il se peut que votre médecin veuille vous surveiller plus étroitement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vosevi si :

- vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque (votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament).

**Informez immédiatement votre médecin** si vous prenez un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- un essoufflement
- des étourdissements
- des palpitations
- des évanouissements

### Analyses de sang

Votre médecin fera pratiquer des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Vosevi. Ceci afin que :

- votre médecin puisse déterminer si vous pouvez prendre Vosevi et pendant combien de temps ;
- votre médecin puisse confirmer que votre traitement a fonctionné et que vous n'avez plus le virus de l'hépatite C.

### Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Vosevi chez les enfants et les adolescents n'a pas encore été étudiée.

### Autres médicaments et Vosevi

**Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Vosevi.** La prise de Vosevi avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou peut aggraver les effets secondaires :

- **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum* : un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression) ;
- **carbamazépine**, **phénobarbital** et **phénytoïne** (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- **rosuvastatine** (un médicament utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie ou réduire le risque de certains événements cardiovasculaires) ;
- **dabigatran** (un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins) ;
- médicaments contenant de l'**éthinylestrodiol**, notamment de nombreux contraceptifs.

**Informez votre médecin ou pharmacien** si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- **amiodarone**, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque ;
- **rifapentine** (un antibiotique utilisé pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- **oxcarbazépine** (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et prévenir la survenue de crises convulsives) ;
- **fumarate de ténofovir disoproxil**, ou tout médicament contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, utilisé pour traiter l'infection par le VIH ;
- **atazanavir, éfavirenz ou lopinavir** utilisés pour traiter l'infection par le VIH ;
- **digoxine** utilisée pour traiter les maladies cardiaques ;
- **modafinil** utilisé pour traiter les troubles du sommeil ;
- **pravastatine** ou **autres statines** utilisées pour traiter l'excès de cholestérol ;
- **ciclosporine** utilisée pour diminuer les réactions immunitaires de l'organisme.

La prise de Vosevi avec l'un de ces médicaments peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou aggraver tout effet indésirable. Votre médecin devra éventuellement vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez. Ce changement pourra s'appliquer à Vosevi ou à un autre médicament que vous prenez.

- **Demandez conseil à un médecin ou pharmacien** si vous prenez des médicaments utilisés pour traiter **les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques** car ils peuvent diminuer la quantité de velpatasvir dans votre sang. Ces médicaments peuvent comprendre :
  - antiacides (comme l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium). Ceux-ci doivent être pris au moins 4 heures avant ou 4 heures après Vosevi ;
  - inhibiteurs de la pompe à protons (comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole). Si vous avez besoin de doses plus élevées de ces médicaments, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez ;
  - antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (comme la famotidine, la cimétidine, la nizatidine ou la ranitidine). Si vous avez besoin de fortes doses de ces médicaments, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament ou ajuster la dose du médicament que vous prenez.

Ces médicaments peuvent réduire la quantité de Vosevi dans votre sang. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin vous prescrira un autre médicament pour les ulcères gastriques, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques, ou vous fera des recommandations pour que vous sachiez quand et comment prendre ce médicament.

- **Demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien** si vous prenez de la **warfarine ou d'autres médicaments similaires** appelés antagonistes de la vitamine K utilisés pour fluidifier le sang. Votre médecin pourra devoir augmenter la fréquence de vos analyses de sang pour vérifier la qualité de la coagulation de votre sang.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, si vous allaitez, ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

#### Grossesse

**Vosevi n'est pas recommandé pendant la grossesse.** Les effets de Vosevi pendant la grossesse ne sont pas connus.

#### **Allaitement**

**N'allaites pas pendant le traitement par Vosevi.** Certaines des substances actives de Vosevi, peuvent passer dans le lait maternel.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vosevi ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

### **Vosevi contient du lactose**

- **Prévenez votre médecin si vous êtes intolérant au lactose ou intolérant à d'autres sucres.** Vosevi contient du lactose monohydraté. Si vous êtes intolérant au lactose ou si on vous a informé d'une intolérance à d'autres sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **3. Comment prendre Vosevi ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

#### **Dose recommandée**

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour pendant 8 ou 12 semaines.

Avaler le comprimé entier, avec de la nourriture. Ne pas croquer, écraser ou casser le comprimé car il a un goût très amer.

#### **Problèmes rénaux**

Informez votre médecin si vous avez des **problèmes rénaux** ou si vous êtes sous **dialyse rénale**, car Vosevi n'a pas fait l'objet d'études complètes chez les patients présentant des problèmes rénaux sévères

#### **Problèmes hépatiques**

Vous ne devez pas utiliser Vosevi si vous avez des problèmes hépatiques modérés ou sévères.

**Si vous prenez un antiacide**, prenez-le au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après Vosevi.

**Si vous vomissez après la prise de Vosevi**, cela peut modifier la quantité de Vosevi dans votre sang. Ceci peut rendre Vosevi moins efficace.

- Si vous vomissez **moins de 4 heures** après la prise de Vosevi, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez **plus de 4 heures** après la prise de Vosevi, il est inutile de prendre un autre comprimé : attendez l'heure de la prochaine prise.

#### **Si vous avez pris plus de Vosevi que vous n'auriez dû**

Si vous prenez par accident une dose de Vosevi supérieure à la dose recommandée, vous pouvez présenter un risque accru d'effets indésirables avec ce médicament (*voir rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour des conseils. Conservez le flacon de comprimés avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

#### **Si vous oubliez de prendre Vosevi**

Il est important de ne pas oublier de dose de ce médicament.

Si vous oubliez de prendre une dose, la conduite à tenir dépend du temps écoulé depuis votre dernière prise de Vosevi :

- **Si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Vosevi, vous devez prendre le comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante comme prévu.
- **Si plus de 18 heures** se sont écoulées depuis l'heure de prise habituelle de Vosevi, attendez et prenez la dose suivante comme prévu. Ne prenez pas une dose double (deux doses proches l'une de l'autre).

## **N'arrêtez pas de prendre Vosevi**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le dit. Il est très important de suivre le traitement en entier pour que le médicament ait la meilleure chance de traiter votre infection par le virus de l'hépatite C.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables très fréquents**

*(pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)*

- maux de tête
- diarrhées
- envie de vomir (nausées)

### **Effets indésirables fréquents**

*(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*

- maux d'estomac
- baisse de l'appétit
- nausées (vomissements)
- douleurs musculaires (myalgie)
- anomalie du bilan biologique de la fonction hépatique (bilirubine totale)

### **Effets indésirables peu fréquents**

*(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*

- spasmes musculaires
- éruption cutanée

### **Déclaration des effets secondaires**

**Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Vosevi ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.




## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Vosevi

- **Les substances actives sont** le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprévir.
- **Les autres composants sont :**  
*Noyau :*  
Silice colloïdale anhydre, copovidone, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline  
  
*Pelliculage :*  
Oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171)

### Qu'est-ce que Vosevi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont en forme de gélule, de couleur beige, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face «  ». Le comprimé mesure 20 mm de long et 10 mm de large.

Les comprimés sont conditionnés dans des flacons en plastique équipés de bouchons de sécurité pour enfants. Chaque flacon contient un gel de silice déshydratant (absorbeur d'humidité) qui doit être laissé dans le flacon pour aider à protéger les comprimés. Le gel de silice déshydratant se trouve dans un sachet ou une cartouche distincte et il ne doit pas être avalé.

La présentation suivante est disponible :

- Boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

### Fabricant

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malte**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Royaume-Uni**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.