

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés  
Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés pelliculés

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

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés

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 monohydrate).

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sofosbuvir, 50 mg de velpatasvir et 50 mg de voxilaprévir.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 55 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés

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.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, de forme ovale, de couleur beige, de dimensions 8 mm x 15 mm, portant l'inscription « GSI » sur une face et « SVV » 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 patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg (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 chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg est d'un comprimé 400 mg/100 mg/100 mg ou de deux comprimés 200 mg/50 mg/50 mg, 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 chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg**

<b>Population de patients</b>	<b>Durée du traitement</b>
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(s) comprimé(s) 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 une autre dose. 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.

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Vosevi n'a pas été étudié chez les patients présentant une IRT nécessitant une hémodialyse. Vosevi peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 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 âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 30 kg 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(s) comprimé(s) entier(s), 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, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine et millepertuis) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec la rosuvastatine ou le dabigatran éxexilate (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 mettant en jeu le pronostic vital ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone. La bradycardie s'est généralement produite dans un délai de quelques heures à quelques jours, mais des cas avec un délai d'apparition plus long ont été observés, pour la plupart jusqu'à 2 semaines après l'initiation du traitement anti-VHC.

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 que les patients soient soumis à une surveillance cardiaque en milieu hospitalier pendant les 48 premières heures de co-administration, à la suite de quoi une surveillance en consultation externe ou une auto-surveillance du rythme cardiaque doit être effectuée quotidiennement pendant au moins les 2 premières semaines de traitement.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance cardiaque comme indiqué ci-dessus 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 utilisant actuellement ou ayant récemment utilisé de l'amiodarone doivent 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 rénale

Les données de sécurité sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et d'IRT nécessitant une hémodialyse. Vosevi peut être utilisé chez ces patients sans ajustement de la dose seulement lorsqu'aucune autre option de traitement appropriée n'est disponible (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

### 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 et/ou des inducteurs modérés des CYP (comme l'éfavirenz, le modafinil, l'oxcarbazépine ou la rifapentine) 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.

## Utilisation chez les patients diabétiques

Les patients diabétiques peuvent présenter une amélioration du contrôle glycémique, pouvant résulter en une hypoglycémie symptomatique, après l'instauration d'un traitement par antiviral d'action directe contre le virus de l'hépatite C. Les taux de glucose des patients diabétiques débutant un traitement par antiviral d'action directe doivent être étroitement surveillés, en particulier au cours des trois premiers mois, et leur traitement antidiabétique doit être ajusté si nécessaire. Le médecin assurant la prise en charge du diabète du patient doit être informé lorsqu'un traitement par antiviral d'action directe est instauré.

## Excipients

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase, 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 éxétilate (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 et/ou du CYP2B6, du CYP2C8 ou du CYP3A4 (comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis) 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 et/ou des CYP (comme l'éfavirenz, le modafinil, l'oxcarbazépine ou la rifapentine) 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).

##### Effet d'un traitement par antiviraux à action directe (AAD) sur les médicaments métabolisés par le foie

La pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par le foie (par exemple, les agents immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine) peut être affectée par les modifications de la fonction hépatique qui surviennent au cours d'un traitement par AAD en lien avec la clairance du virus VHC.

##### 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>	
<b>RÉDUCTEURS D'ACIDITÉ</b>					
<i>Antiacides</i>					
P. ex. hydroxyde d'aluminium ou de magnésium ; carbonate de calcium  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↔ Voxilaprévir				Il est conseillé de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise d'un antiacide et celle de Vosevi.
<i>Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub></i>					
Famotidine (40 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (400/100/100 mg dose unique) <sup>c</sup>  Famotidine administrée en même temps que Vosevi  Cimétidine <sup>d</sup> Nizatidine <sup>d</sup> Ranitidine <sup>d</sup>  (L'augmentation du pH gastrique diminue la solubilité du velpatasvir)	<i>Observé :</i> 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	↔	↔		
	Voxilaprévir	↔	↔		
Famotidine (40 mg dose unique)/sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (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)	<i>Observé :</i> 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>	
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>					
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)	<i>Observé :</i> 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)	<i>Observé :</i> Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43, 0,55)	↓ 0,49 (0,43, 0,55)		
	Voxilaprèvir	↔	↔		
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>					
Amiodarone	Effet sur les concentrations d'amiodarone, de voxilaprèvir, de velpatasvir et de sofosbuvir inconnu.				La co-administration d'amiodarone avec des traitements contenant du sofosbuvir peut entraîner une bradycardie symptomatique grave. 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).

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>	
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>c</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)		
<b>ANTICOAGULANTS</b>					
Dabigatran éxexilate (75 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatesvir/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 velpatesvir et de voxilaprèvir non étudié. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatesvir ↔ Voxilaprèvir  <i>Observé :</i> Dabigatran				Vosevi est contre-indiqué avec le dabigatran éxexilate (voir rubrique 4.3).
		↑ 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 ↔ Velpatesvir ↔ 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.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>					
Phénytoïne Phénobarbital  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatesvir ↓ Voxilaprèvir				Vosevi est contre-indiqué avec la phénytoïne et le phénobarbital (voir rubrique 4.3).
Carbamazépine  (Induction de la P-gp et des CYP)	<i>Observé :</i> Sofosbuvir				
		↓ 0,52 (0,43, 0,62)	↓ 0,52 (0,46, 0,59)		

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>ANTIFONGIQUES</b>					
Kétoconazole  (Inhibition de la P-gp et du CYP3A)	Interaction étudiée uniquement avec le velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprèvir				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)	Observé : Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02, 1,64)	↑ 1,71 (1,35, 2,18)		
Voriconazole  (Inhibition du CYP3A)	Interaction étudiée uniquement avec le voxilaprèvir. <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) + voxilaprèvir (100 mg dose unique) <sup>f</sup>	Observé : Voxilaprèvir	↔	↑ 1,84 (1,66, 2,03)		
<b>ANTI-MYCOBACTÉRIENS</b>					
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>	Observé : 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>	Observé : 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)		

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>	
Rifabutine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprèvir				Vosevi est contre-indiqué avec la rifabutine (voir rubrique 4.3).
	<i>Observé :</i> Sofosbuvir	↓ 0,64 (0,53, 0,77)	↓ 0,76 (0,63, 0,91)		
Rifapentine  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprèvir				La co-administration de Vosevi avec la rifapentine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>AGENTS ANTI- VIH : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>					
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> ↓ Voxilaprèvir				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/rilpivirine/ténofovir alafénamide (200/25/25 mg une fois par jour) <sup>i</sup> + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (400/100/100 mg une fois par jour) + voxilaprèvir (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	↔	↔	↔	
	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>						
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE PROTEASE DU VIH</b>										
<b>Atazanavir</b> boosté par le ritonavir (300 + 100 mg dose unique) + sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (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.				La co-administration de Vosevi avec l'atazanavir devrait augmenter la concentration de voxilaprèvir. La co-administration de Vosevi avec des associations contenant de l'atazanavir n'est pas recommandée.					
	<i>Prévisible :</i> ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir									
	<i>Observé :</i> Sofosbuvir									
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>↑ 1,29 (1,09, 1,52)</td> <td>↑ 1,40 (1,25, 1,57)</td> <td></td> </tr> </table>						↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)		
	↑ 1,29 (1,09, 1,52)	↑ 1,40 (1,25, 1,57)								
Velpatasvir				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>↑ 1,29 (1,07, 1,56)</td> <td>↑ 1,93 (1,58, 2,36)</td> <td></td> </tr> </table>		↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)			
	↑ 1,29 (1,07, 1,56)	↑ 1,93 (1,58, 2,36)								
Voxilaprèvir				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>↑ 4,42 (3,65, 5,35)</td> <td>↑ 4,31 (3,76, 4,93)</td> <td></td> </tr> </table>		↑ 4,42 (3,65, 5,35)	↑ 4,31 (3,76, 4,93)			
	↑ 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>j</sup> + 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, de la P-gp, et du CYP3A)	<i>Observé :</i> Darunavir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi, du darunavir (boosté par le ritonavir) ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.					
	↔					↓ 0,66 (0,58, 0,74)				
	Ritonavir					<table border="1"> <tr> <td></td> <td>↑ 1,60 (1,47, 1,75)</td> <td>↑ 1,45 (1,35, 1,57)</td> <td>↔</td> </tr> </table>		↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔
		↑ 1,60 (1,47, 1,75)	↑ 1,45 (1,35, 1,57)	↔						
	Sofosbuvir					<table border="1"> <tr> <td></td> <td>↓ 0,70 (0,62, 0,78)</td> <td>↔</td> <td></td> </tr> </table>		↓ 0,70 (0,62, 0,78)	↔	
	↓ 0,70 (0,62, 0,78)	↔								
Velpatasvir				↔						
Voxilaprèvir				<table border="1"> <tr> <td></td> <td>↑ 1,72 (1,51, 1,97)</td> <td>↑ 2,43 (2,15, 2,75)</td> <td>↑ 4,00 (3,44, 4,65)</td> </tr> </table>		↑ 1,72 (1,51, 1,97)	↑ 2,43 (2,15, 2,75)	↑ 4,00 (3,44, 4,65)		
	↑ 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 ↑ Voxilaprèvir				La co-administration de Vosevi avec des associations contenant du lopinavir n'est pas recommandée.					
<b>AGENTS ANTI-VIH : INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>										
<b>Raltégravir</b> (400 mg deux fois par jour) <sup>k</sup> + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (200/300 mg une fois par jour) <sup>j</sup> + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>f, h</sup>	Interaction étudiée uniquement avec sofosbuvir/velpatasvir <i>Prévisible :</i> ↔ Voxilaprèvir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi, du raltégravir ou d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire.					
	<i>Observé :</i> Raltégravir									
	↔					↓ 0,79 (0,42, 1,48)				
	Sofosbuvir					↔				
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>	
<b>Elvitégravir/</b> cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir alafénamide (150/150/200 mg/10 mg une fois par jour) <sup>l</sup> + 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, de la P-gp/BCRP et du CYP3A)	<i>Observé :</i> Elevitègravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17, 1,49)	Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni d'elvitègravir/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)	
	Voxilaprèvir	↑ 1,92 (1,63, 2,26)	↑ 2,71 (2,30, 3,19)	↑ 4,50 (3,68, 5,50)	
Dolutègravir (50 mg une fois par jour) + sofosbuvir/velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>h</sup>	Interaction étudiée uniquement avec sofosbuvir/velpatasvir <i>Prévisible :</i> ↔ Voxilaprèvir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni du dolutègravir n'est nécessaire.
	<i>Observé :</i> Dolutègravir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>PRODUITS DE PHYTOTHÉRAPIE</b>					
Millepertuis  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprèvir				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>					
Atorvastatine	Interaction étudiée uniquement avec sofosbuvir/ velpatasvir. <i>Prévisible :</i> ↔ Voxilaprèvir				L'atorvastatine peut être administrée avec Vosevi à une dose ne dépassant pas 20 mg d'atorvastatine.
Atorvastatine (40 mg dose unique) + sofosbuvir/ velpatasvir (400/100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> Atorvastatine	↑ 1,7 (1,5, 1,9)	↑ 1,5 (1,5, 1,6)		
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 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.

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>ANALGÉSIIQUES 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)		
<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)	<i>Observé :</i> 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. <i>Prévisible :</i> ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprèvir				Aucun ajustement de la dose de Vosevi ni du tacrolimus n'est nécessaire au début de la co-administration. Par la suite, une étroite surveillance et un éventuel ajustement de la dose du tacrolimus peuvent être nécessaires.
Tacrolimus (5 mg dose unique) <sup>e</sup> + sofosbuvir (400 mg dose unique) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59, 0,90)	↑ 1,09 (0,84, 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65, 1,43)	↑ 1,13 (0,81, 1,57)		



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>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>					
Norgestimate/ éthynylestradiol (norgestimate 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ éthynylestradiol 0,025 mg) + sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir (400/100/ 100 mg une fois par jour) + voxilaprèvir (100 mg une fois par jour) <sup>f</sup>	<i>Observé :</i> Norelgestromine	↔	↔	↔	Vosevi est contre-indiqué avec les médicaments contenant de l'éthynylestradiol (voir rubrique 4.3). Des méthodes de contraception alternatives (comme des méthodes de contraception avec progestatif seul ou non hormonales) doivent être envisagées.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Éthynylestradiol	↔	↔	↔	
<b>STIMULANTS</b>					
Modafinil  (Induction de la P-gp et des CYP)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprèvir				La co-administration de Vosevi avec le modafinil n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

- 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.
- Toutes les études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans la limite inférieure de 70 %.
- Il s'agit de médicaments appartenant à une classe avec laquelle des interactions sont anticipées.
- Limites de bioéquivalence/d'équivalence de 80-125 %.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143 %.
- Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, d'émtricitabine et de ténofovir DF.
- Administré en association à dose fixe de sofosbuvir, de velpatasvir.
- Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, de rilpivirine et de ténofovir alafénamide.
- Administré en association à dose fixe d'émtricitabine, de fumarate de ténofovir disoproxil.
- Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 50-200 %.
- Administré en association à dose fixe d'élvitégravir, 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, voxilaprèvir 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).

##### *Voxilaprèvir*

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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir a été détecté dans le plasma des ratons 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 voxilaprèvir 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

Dans les essais cliniques de phase 2 et de phase 3, 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/voxilaprèvir pendant 8 semaines. Aucun patient traité par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir pendant 12 semaines n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables dans les études cliniques pivots de phase 2 et de phase 3.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables de Vosevi est basée sur les données de sécurité issues des études cliniques et sur les données de sécurité recueillies depuis la commercialisation. Tous les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 3. 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**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>	
Fréquent	éruption cutanée
Peu fréquent	angioedème <sup>a</sup>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent	myalgies
Peu fréquent	spasmes musculaires
<i>Investigations biologiques :</i>	
Fréquent	augmentation de la bilirubine totale

a. Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation des médicaments contenant du sofosbuvir/velpatasvir

### Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi de Vosevi chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus est basée sur les données de 21 patients naïfs de traitement par AAD ayant une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 (sans cirrhose) qui ont été traités par Vosevi pendant 8 semaines dans un essai clinique de phase 2 en ouvert (étude 1175). Les effets indésirables observés étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques de Vosevi chez les adultes.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Arythmies cardiaques*

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec des traitements contenant du sofosbuvir en association avec l'amiodarone, avec ou sans autres médicaments bradycardisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### *Affections cutanées*

Fréquence inconnue : syndrome de Stevens-Johnson

### 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.

### Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité du sofosbuvir en association à dose fixe avec le lédispavir ou le velpatasvir a été étudiée chez 154 patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (étude 4062 et étude 4063). Dans ce contexte, l'exposition au métabolite GS-331007 du sofosbuvir est multipliée par 20, dépassant les niveaux auxquels des effets indésirables ont été observés au cours des essais précliniques. Dans cette étude avec des données de sécurité clinique limitées, la fréquence de survenue des événements indésirables et des décès n'était pas clairement plus élevée que celle attendue chez les patients présentant une IRT.

## 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 voxilaprèvir 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 adultes 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir étant donné que ces derniers sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique ; Antiviraux à action directe, code ATC : J05AP56

#### 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 voxilaprèvir est un inhibiteur pan génotypique de la protéase NS3/4A du VHC. Le voxilaprèvir 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir contre les isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 5.

**Tableau 4 : Activité du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir 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 voxilaprèvir, 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir, 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir.

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 lédirasvir 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 adultes 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 adultes 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 adultes 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/voxilaprèvir 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 adultes 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/voxilaprèvir 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.

#### *Études chez les patients pédiatriques*

Les séquences NS3, NS5A et NS5B ont été obtenues à l'inclusion pour 21 patients pédiatriques âgés de 12 ans à moins de 18 ans et n'ayant pas été préalablement traités par AAD dans une étude de phase 2. Sur les 21 patients, des VAR de l'IN de la NS3, NS5A et/ou NS5B à l'inclusion ont été détectés chez respectivement 1, 10 et 3 patients. Après un traitement par Vosevi pendant 8 semaines, la RVS12 a été atteinte chez l'ensemble des 21 patients, incluant tous les patients qui présentaient des VAR de l'IN de la NS3, NS5A et/ou NS5B.

#### Efficacité clinique

L'efficacité de Vosevi (sofosbuvir [SOF]/velpatasvir [VEL]/voxilaprévir [VOX]) a été évaluée dans quatre études de phase 3 chez les adultes, 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.



Étude	Population	Bras et durée de l'étude (Nombre de patients traités)	Autres précisions sur l'étude
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**

Caractéristiques des patients	Études avec des patients préalablement traités par AAD		Études avec des patients naïfs de traitement par AAD	
	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 %).

- Un patient avec un génotype non déterminé a obtenu une RVS12.
- 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.
- Les données pharmacocinétiques du patient en échec virologique sous traitement étaient cohérentes avec une non observance.
- Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « 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

- La majorité (85 %) des patients avaient préalablement été en échec d'un traitement contenant du sofosbuvir.
- Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « 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.

- Deux patients de génotype non déterminé dans le groupe SOF/VEL/VOX ont obtenu une RVS12.
- 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.
- Le dénominateur pour la rechute est le nombre de patients ayant un taux d'ARN du VHC < LIQ à leur dernière évaluation sous traitement.
- « 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)

	SOF/VEL/VOX 8 semaines	
	Sans cirrhose (411/501)	Avec cirrhose (90/501)
<b>RVS12 globale<sup>a</sup></b>	<b>96 % (395/411)</b>	<b>91 % (82/90)</b>
<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)\***

	SOF/VEL/VOX 8 semaines (n = 110)	SOF/VEL 12 semaines (n = 109)
RVS12	96 % (106/110)	96 % (105/109)
<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.

*Adultes préalablement traités par des associations contenant du sofosbuvir/velpatasvir*

L'administration de Vosevi pendant 12 semaines a été évaluée chez des patients ayant préalablement été traités par une association contenant du sofosbuvir/velpatasvir. Le délai médian jusqu'au re-traitement était de 414 jours (valeurs extrêmes de 198 à 1271). Sur les 31 patients inclus, 74 % (23/31) étaient des hommes, 81 % (25/31) étaient blancs, 71 % (22/31) avaient un indice de masse corporelle à l'inclusion < 30 kg/m<sup>2</sup>, 48 % (15/31) présentaient une cirrhose compensée, 58 % (18/31) avaient préalablement reçu du sofosbuvir, du velpatasvir et du voxilaprèvir, et 42 % (13/31) avaient préalablement reçu du sofosbuvir et du velpatasvir. La plupart des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (61 % (19/31) [1a, 48 % (15/31) ; 1b, 13 % (4/31)]) ou de génotype 3 (26 % [8/31]). Le taux global de RVS12 était de 100 % (31/31).

*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'efficacité de 8 semaines de traitement par sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir chez des patients pédiatriques infectés par le VHC âgés de 12 ans et plus a été évaluée dans un essai clinique de phase 2 en ouvert (étude 1175) chez 21 patients naïfs de traitement par AAD.

Sur les 21 patients traités, l'âge médian était de 14 ans (intervalle : 12 à 16) ; 62 % des patients étaient de sexe féminin ; 76 % étaient blancs, 5 % étaient noirs, et 10 % étaient asiatiques ; 10 % étaient hispaniques/latino-américains. Le poids moyen était de 54 kg (intervalle : 38 à 86 kg) ; l'indice de masse corporelle moyen était de 20,5 kg/m<sup>2</sup> (intervalle : 17 à 32 kg/m<sup>2</sup>) ; et 52 % présentaient des niveaux d'ARN du VHC  $\geq$  800 000 UI/mL. Les proportions de patients avec une infection par un VHC de génotype 1, 2, 3 et 4 étaient de 29 %, 19 %, 43 % et 10 % ; et aucun patient n'avait de cirrhose connue. La majorité des patients (76 %) avaient été infectés par transmission verticale. Le taux de RVS12 était de 100 % globalement.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir 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.

#### *Voxilaprèvir*

Les pics plasmatiques médians de voxilaprèvir 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 voxilaprèvir (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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir 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 voxilaprèvir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ > 99%. Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de [<sup>14</sup>C]-voxilaprèvir 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 voxilaprèvir 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]-voxilaprèvir, la majorité (environ 91 %) de la radioactivité plasmatique était due à la molécule mère. Le voxilaprèvir hydrolysé et déshydrogéné étaient les principaux métabolites identifiés dans le plasma humain. Le voxilaprèvir 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]-voxilaprèvir, 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 voxilaprèvir inchangé était la principale forme retrouvée dans les fèces, représentant une moyenne de 40 % de la dose administrée. Les métabolites du voxilaprèvir également décelés dans les fèces comprenaient le dé-[méthylcyclopropylsulphonamide]-voxilaprèvir (22,1 %), qui est formé dans les intestins, le déshydro-voxilaprèvir (7,5 %), et deux métabolites du

dé-[méthylcyclopropylsulphonamide]-oxy-voxilaprèvir (5,4 % et 3,9 %). L'excrétion biliaire de la molécule mère était la principale voie d'élimination du voxilaprèvir. La demi-vie terminale médiane du voxilaprèvir 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 cotransporteuse 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

L'effet des divers degrés d'insuffisance rénale (IR) sur les expositions aux composants de Vosevi en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale, comme indiqué dans le texte ci-après, est résumé dans le tableau 15.

**Tableau 15 : Effet de divers degrés d'insuffisance rénale sur les expositions (ASC) aux sofosbuvir, GS - 331007, velpatasvir et voxilaprèvir en comparaison à des sujets ayant une fonction rénale normale**

	Sujets non infectés par le VHC				Sujets infectés par le VHC		
	IR légère (DFGe ≥50 et <80 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR modérée (DFGe ≥30 et <50 mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	IR sévère (DFGe <30 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IRT nécessitant une dialyse		IR sévère (DFGe <30 mL/ min/ 1,73m <sup>2</sup> )	IRT nécessitant une dialyse
				administré 1 h avant la dialyse	administré 1 h après la dialyse		
Sofosbuvir	1,6 fois ↑	2,1 fois ↑	2,7 fois ↑	1,3 fois ↑	1,6 fois ↑	~2 fois ↑	1,8 fois ↑
GS-331007	1,6 fois ↑	1,9 fois ↑	5,5 fois ↑	≥10 fois ↑	≥20 fois ↑	~7 fois ↑	18 fois ↑
Velpatasvir	-	-	1,5 fois ↑	-	-	-	1,4 fois ↑
Voxilaprèvir	-	-	1,7 fois ↑	-	-	-	-

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée chez des patients adultes non infectés par le VHC et présentant une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 50 et < 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 (DFGe > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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.

Chez les patients adultes infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère traités par 200 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) ou 400 mg de sofosbuvir en association avec la ribavirine (n = 10) pendant 24 semaines ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) pendant 12 semaines, les pharmacocinétiques du sofosbuvir et du GS-331007 étaient cohérentes avec celles observées chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère.

La pharmacocinétique du velpatasvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de velpatasvir chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Le voxilaprèvir n'est pas éliminé par voie rénale.

De plus, la pharmacocinétique du voxilaprèvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de voxilaprèvir chez des patients adultes non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). La pharmacocinétique du voxilaprèvir n'a pas été étudiée chez des patients présentant une IRT nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Les pharmacocinétiques du sofosbuvir, du GS-331007 et du velpatasvir ont été étudiées chez des patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse traités une fois par jour avec 400/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir pendant 12 semaines, et comparées à des patients sans insuffisance rénale dans les essais de phase 2/3 portant sur l'association sofosbuvir/velpatasvir.

Bien que les expositions de l'association à dose fixe du sofosbuvir, du GS-331007, du velpatasvir et du voxilaprèvir n'aient pas été évaluées directement chez des patients adultes infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse après administration de Vosevi, les expositions au sofosbuvir, au GS-331007 et au velpatasvir devraient être similaires à celles observées après



administration de 400/100 mg de sofosbuvir/velpatasvir chez des patients infectés par le VHC présentant une IRT nécessitant une dialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique du sofosbuvir a été étudiée après 7 jours d'administration de 400 mg/jour de sofosbuvir chez des patients adultes 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'ASC<sub>0-24</sub> du sofosbuvir était respectivement supérieure de 126 % et de 143 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, tandis que l'ASC<sub>0-24</sub> du GS-331007 était respectivement supérieure de 18 % et 9 %. L'analyse pharmacocinétique des populations chez les patients adultes 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 adultes non infectés par le VHC, présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de CPT B et C). L'exposition plasmatique du velpatasvir (ASC<sub>inf</sub>) 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 adultes 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 voxilaprèvir a été étudiée avec une dose unique de 100 mg de voxilaprèvir chez des patients adultes 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'ASC<sub>inf</sub> du voxilaprèvir était respectivement de 299 % et 500 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. La fraction non liée du voxilaprèvir 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 adultes infectés par le VHC a indiqué que les patients avec cirrhose (score de CPT A) présentaient une exposition du voxilaprèvir 73 % plus élevée que ceux sans cirrhose (voir rubrique 4.2).

#### *Poids corporel*

Chez les adultes, le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au sofosbuvir, au velpatasvir ou au voxilaprèvir d'après une analyse pharmacocinétique des populations.

#### *Population pédiatrique*

Les expositions au sofosbuvir, au GS-331007, au velpatasvir et au voxilaprèvir chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus recevant des doses par voie orale une fois par jour de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir 400 mg/100 mg/100 mg étaient similaires à celles chez les adultes.

La pharmacocinétique de Vosevi n'a pas été établie chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 30 kg (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 cancérigène lors des études de 26 semaines menées chez la souris transgénique et de 2 ans chez le rat à des expositions respectivement jusqu'à 67 fois et 5 fois supérieures à l'exposition chez l'homme.

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.

## Voxilaprévir

Le voxilaprévir 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 voxilaprévir.

Aucun effet indésirable du voxilaprévir 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 voxilaprévir 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 voxilaprévir 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 (E468)  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline (E460)

## Pelliculage

Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol (E1521)  
Alcool polyvinylique (E1203)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 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 Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

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

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

Date de première autorisation : 26 juillet 2017

**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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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.

## **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.

**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/voxilaprèvir

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

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

**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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/17/1223/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

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

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés pelliculés  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de sofosbuvir, 50 mg de velpatasvir et 50 mg de voxilaprèvir.

**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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

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

EU/1/17/1223/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg comprimés pelliculés**  
**Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés pelliculés**  
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

**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

**Si Vosevi a été prescrit à votre enfant, veuillez noter que toutes les informations de cette notice sont adressées à votre enfant (dans ce cas, veuillez lire « votre enfant » au lieu de « vous »).**

### 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 pour traiter une infection virale chronique (à long terme) du foie appelée hépatite C chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 30 kg.

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 de cette notice.

→ 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** (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, car cela pourrait entraîner un ralentissement des battements de votre cœur pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament. Si le traitement par Vosevi est nécessaire, vous pourriez avoir besoin d'une surveillance cardiaque supplémentaire.
- si vous êtes diabétique. Il est possible que vos taux de glucose dans le sang soient plus étroitement surveillés et/ou que votre traitement médicamenteux contre le diabète soit ajusté après le début du traitement par Vosevi. Certains patients diabétiques ont présenté de faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) après avoir débuté un traitement par des médicaments comme Vosevi.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement :

- des battements de cœur lents ou irréguliers, ou des problèmes de rythme cardiaque ;
- un essoufflement ou une aggravation d'un essoufflement existant ;
- une douleur dans la poitrine ;
- des étourdissements ;
- des palpitations ;
- des quasi-évanouissements ou 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 âgés de moins de 12 ans et pesant moins de 30 kg. L'utilisation de Vosevi chez ces patients 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 indésirables :

- **rifampicine** et **rifabutine** (antibiotiques utilisés pour traiter les infections, dont la tuberculose) ;
- **millepertuis** (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 ;
- **atorvastatine, 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.

- **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.
- La fonction de votre foie peut être modifiée avec le traitement de l'hépatite C, ce qui peut avoir un impact sur les effets d'autres médicaments (par exemple, les médicaments utilisés pour contrôler votre système immunitaire, etc.). Votre médecin peut avoir besoin de surveiller étroitement les autres médicaments que vous prenez et procéder à des adaptations après avoir commencé Vosevi.



## 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'allaitez 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 votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le 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 de Vosevi est d'**un comprimé de 400 mg/100 mg/100 mg ou de deux comprimés de 200 mg/50 mg/50 mg une fois par jour pendant 8 ou 12 semaines.**

**Prenez Vosevi comme indiqué par votre médecin.**

Avaler le(s) comprimé(s) entier(s), 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 une autre dose.
- Si vous vomissez **plus de 4 heures après** la prise de Vosevi, il est inutile de prendre une autre dose : 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 la dose manquée 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.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves**

**Arrêtez de prendre Vosevi et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :**

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (angioedème) (*un effet indésirable peu fréquent pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)
- éruption cutanée sévère étendue avec décollement de la peau qui peut être accompagnée de fièvre, de symptômes de type grippe, de bulles dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson) (*la fréquence de cet effet indésirable n'est pas connue*)

## Autres effets indésirables pouvant se produire

### 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)
- éruption cutanée

### Effets indésirables peu fréquents

(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- spasmes musculaires

## 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 voxilaprèvir. Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir et 100 mg de voxilaprèvir ou 200 mg de sofosbuvir, 50 mg de velpatasvir et 50 mg de voxilaprèvir.

- **Les autres composants sont :**


*Noyau :*

Silice colloïdale anhydre, copovidone, croscarmellose sodique (E468), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (E460)

*Pelliculage :*

Oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol (E1521), alcool polyvinylique (E1203), talc (E553b), dioxyde de titane (E171)

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

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg 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.

Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg comprimés pelliculés sont de forme ovale, de couleur beige, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « SVV ». Le comprimé mesure 15 mm de long et 8 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 (absorbant 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 pour les comprimés pelliculés 400 mg/100 mg/100 mg et 200 mg/50 mg/50 mg :

- Boîte en carton contenant 1 flacon de 28 comprimés pelliculés

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

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

### **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 SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**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 Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: +353 (0) 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

**Malte**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**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 Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**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>.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES  
DE LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHE**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le rapport final de l'étude de sécurité post-autorisation de mise sur le marché (PASS) non interventionnelle imposée concernant le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

L'étude d'observation et la revue systématique/méta-analyse n'ont pas montré de risque accru de récurrence du carcinome hépatocellulaire chez les patients traités par des antiviraux à action directe. L'engagement de l'étude DAA-PASS est considéré comme rempli et les produits respectifs devraient être retirés de la liste des médicaments sous surveillance supplémentaire.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le rapport final de l'étude PASS, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur le produit étaient justifiées.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude concernant le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque de ce/ces médicament(s) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP estime que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus doivent être modifiés.