

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg compresse rivestite con film sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vosevi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vosevi
3. Come prendere Vosevi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vosevi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vosevi e a cosa serve

Vosevi è un medicinale che contiene i principi attivi sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir in un'unica compressa. Viene somministrato in adulti di età pari o superiore ai 18 anni per trattare l'infezione virale cronica (a lungo termine) del fegato chiamata epatite C.

I principi attivi presenti in questo medicinale agiscono insieme bloccando tre differenti proteine necessarie al virus dell'epatite C per crescere e riprodursi, provocando l'eliminazione dell'infezione dall'organismo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vosevi

Non prenda Vosevi

- **se è allergico** a sofosbuvir, a velpatasvir, a voxilaprevir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo).
→ Se ciò la riguarda, **non prenda Vosevi e informi immediatamente il medico.**
- **se attualmente sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
 - **rifampicina e rifabutina** (antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolosi);
 - **iperico o erba di S. Giovanni** (un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);
 - **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
 - **rosuvastatina** (un medicinale usato per trattare il colesterolo elevato nel sangue o per ridurre il rischio di alcuni eventi cardiovascolari);

- **dabigatran** (un medicinale usato per prevenire i coaguli di sangue);
- medicinali contenenti **etinilestradiolo**, inclusi numerosi contraccettivi.

Avvertenze e precauzioni

Consulti il medico se:

- **ha problemi al fegato** diversi dall'epatite C, ad esempio
 - **se ha** in corso o ha avuto un'infezione da virus dell'**epatite B**, in quanto il medico può volerla monitorare più attentamente;
 - **è stato sottoposto a un trapianto di fegato**
- **sta assumendo un trattamento per un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)**, in quanto il medico può volerla monitorare più attentamente.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vosevi se:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare (il medico può considerare trattamenti alternativi se lei ha assunto questo medicinale).
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Vosevi, può essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue e/o una modifica della terapia antidiabetica. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Vosevi.

Informi immediatamente il medico se sta assumendo medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:

- fiato corto;
- stordimento;
- palpitazioni;
- svenimento.

Analisi del sangue

Il medico effettuerà delle analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Vosevi. In questo modo:

- il medico potrà decidere se deve assumere Vosevi e per quanto tempo;
- il medico potrà confermare che il trattamento è stato efficace e il virus dell'epatite C non è più presente.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. L'uso di Vosevi nei bambini e negli adolescenti non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Vosevi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista.

Alcuni medicinali non devono essere assunti con Vosevi. L'assunzione di Vosevi con uno qualsiasi di questi medicinali può renderli meno efficaci, oppure gli eventuali effetti indesiderati possono peggiorare:

- **rifampicina e rifabutina** (antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolosi);
- **iperico o erba di S. Giovanni** (un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);
- **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
- **rosuvastatina** (un medicinale usato per trattare il colesterolo elevato nel sangue o per ridurre il rischio di alcuni eventi cardiovascolari);
- **dabigatran** (un medicinale usato per prevenire i coaguli di sangue);
- medicinali contenenti **etinilestradiolo**, inclusi numerosi contraccettivi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- **amiodarone**, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
- **rifapentina** (un antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
- **oxcarbazepina** (un medicinale usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
- **tenofovir disoproxil fumarato**, o qualsiasi medicinale contenente tenofovir disoproxil fumarato, usato per trattare l'infezione da HIV;
- **atazanavir, efavirenz o lopinavir**, usati per trattare l'infezione da HIV;
- **digossina**, usata per trattare determinate malattie del cuore;
- **modafinil**, usato per trattare i disturbi del sonno;
- **atorvastatina, pravastatina o altre statine**, usate per trattare il colesterolo alto;
- **ciclosporina**, utilizzata per la soppressione del sistema immunitario.

L'assunzione di Vosevi con uno qualsiasi di questi medicinali può renderli meno efficaci, oppure gli eventuali effetti indesiderati possono peggiorare. Può essere necessario che il medico le prescriva un medicinale diverso o modifichi la dose del medicinale che sta assumendo.

- **Chieda consiglio al medico o al farmacista** se prende medicinali usati per trattare l'**ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido** in quanto questi possono diminuire la quantità di velpatasvir nel sangue. Questi medicinali includono:
 - antiacidi (come idrossido di alluminio/magnesio o carbonato di calcio). Questi medicinali devono essere presi almeno 4 ore prima o 4 ore dopo Vosevi;
 - inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo). Se necessita di dosi elevate di questi medicinali, il medico può prescrivere in alternativa un altro medicinale oppure modificare la dose del medicinale che sta già assumendo;
 - antagonisti dei recettori H₂ (come famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Se necessita di alte dosi di questi medicinali, il medico può prescrivere un medicinale diverso o modificare la dose del medicinale che sta assumendo.

Questi medicinali possono ridurre i livelli di Vosevi nel sangue. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico le prescriverà un medicinale diverso per l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido, oppure le consiglierà come e quando prendere il medicinale in questione.

- **Chieda consiglio al medico o al farmacista** se assume **warfarin o altri medicinali simili** denominati antagonisti della vitamina K utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.
- La funzione epatica può subire alterazioni con il trattamento dell'epatite C e pertanto può avere conseguenze su altri medicinali (ad es. medicinali utilizzati per sopprimere il sistema immunitario, ecc.). Il medico può avere la necessità di monitorare attentamente questi altri medicinali che lei sta assumendo e modificare la dose dopo l'inizio della terapia con Vosevi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza, se sta allattando con latte materno, o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Vosevi non è raccomandato durante la gravidanza. Non si conoscono gli effetti di Vosevi durante la gravidanza.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Vosevi. Alcuni dei principi attivi contenuti in Vosevi possono passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vosevi non influisce sulla capacità di guidare o di usare strumenti e macchinari.

Vosevi contiene lattosio

- **Informi il medico se è intollerante al lattosio o ad altri zuccheri.** Vosevi contiene lattosio monoidrato. Se è intollerante al lattosio o le è stata diagnosticata un'intolleranza ad altri zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Vosevi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata

La dose raccomandata è di **una compressa una volta al giorno per 8 o 12 settimane.**

Deglutisca la compressa intera con del cibo senza masticarla, spezzarla o frantumarla perché ha un gusto molto amaro.

Problemi renali

Informi il medico se soffre di **problemi renali** o se è sottoposto/a a **dialisi renale**, poiché Vosevi non è stato pienamente studiato in pazienti con problemi renali severi.

Problemi epatici

Vosevi non deve essere usato se lei soffre di problemi epatici moderati o severi.

Se sta assumendo un antiacido, lo prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Vosevi.

Se vomita dopo aver preso Vosevi, la quantità di Vosevi nel sangue può essere modificata. L'efficacia di Vosevi può quindi essere ridotta.

- Se vomita **entro 4 ore dall'**assunzione di Vosevi, prenda un'altra compressa.
- Se vomita **dopo 4 ore dall'**assunzione di Vosevi, non deve prendere un'altra compressa fino alla dose successiva all'ora stabilita.

Se prende più Vosevi di quanto deve

Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata di Vosevi, può essere esposto a un rischio maggiore di effetti indesiderati con l'uso di questo medicinale (*vedere paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati*).

Contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé il flacone contenente le compresse, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Vosevi

È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose, pensi a quanto tempo è passato da quando ha assunto Vosevi l'ultima volta:

- **Se se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Vosevi, deve assumere la compressa il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **Se sono trascorse 18 o più ore** dal momento in cui solitamente assume Vosevi, attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra).

Non interrompa il trattamento con Vosevi

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare al medicinale la possibilità di combattere l'infezione dovuta al virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- diarrea
- nausea

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore di stomaco
- riduzione dell'appetito
- malessere (vomito)
- dolore muscolare (mialgia)
- anomalia in un test di laboratorio relativo alla funzione epatica (bilirubina totale)

Effetti indesiderati non comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- spasmi muscolari
- eruzione cutanea

Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con sofosbuvir:

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- eruzione cutanea severa diffusa con esfoliazione della pelle che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole in bocca, agli occhi e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vosevi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vosevi

- **I principi attivi sono** sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di sofosbuvir, 100 mg di velpatasvir e 100 mg di voxilaprevir.
- **Gli altri componenti sono**
Nucleo della compressa:
Silice anidra colloidale, copovidone, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, magnesio stearato, cellulosa microcristallina

Film di rivestimento:
Ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), macrogol, alcol polivinilico, talco, titanio diossido (E171)

Descrizione dell'aspetto di Vosevi e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono compresse di colore beige, a forma di capsula, con la scritta "GSP" impressa su un lato e "3" sull'altro lato. La compressa è lunga 20 mm e larga 10 mm.

Le compresse sono confezionate in flaconi di plastica con tappi a prova di bambino. Ogni flacone contiene del gel di silice essiccante (agente disidratante) che è necessario lasciare nel flacone per la corretta conservazione delle compresse. Il gel di silice essiccante è contenuto in un sacchetto o in un contenitore separato e non deve essere ingerito.

È disponibile la seguente confezione:

- scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Malta

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per sofosbuvir/velpatasvir/oxilaprevir, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Nel corso del trattamento dell'epatite C, in pazienti che assumono tacrolimus, come immunosoppressore, e antivirali ad azione diretta (direct-acting antivirals DAA), come sofosbuvir/velpatasvir/oxilaprevir, è stata osservata una diminuzione delle concentrazioni di terapia immunosoppressiva che richiedono una modifica della dose. Sulla base dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo e profilo di escrezione di farmaci immunosoppressori e sofosbuvir/velpatasvir/oxilaprevir, non è prevista una significativa interazione farmacocinetica tra questi agenti, come indicato nell'attuale Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Vosevi. Tuttavia, la risposta infiammatoria sostenuta associata all'infezione da epatite C può portare alla down-regolazione di alcuni enzimi che metabolizzano il farmaco, tra cui CYP3A. L'inizio della terapia basata su DAA porta ad una rapida clearance virale, alla normalizzazione dei test di funzionalità epatica e ad una riduzione dell'infiammazione, che quindi porta ad un aumento del metabolismo dei substrati del CYP3A, come il tacrolimus. A causa dello stretto indice terapeutico di tacrolimus, deve essere eseguito un appropriato monitoraggio clinico e la gestione dell'immunosoppressione con tacrolimus o altri farmaci con stretto margine terapeutico che sono metabolizzati dal fegato.

Il foglio illustrativo non fornisce raccomandazioni specifiche sull'aggiustamento del dosaggio di agenti immunosoppressivi all'inizio della co-somministrazione, ma i prescrittori devono essere consapevoli del potenziale impatto della terapia con antivirali ad azione diretta sui livelli di farmaci immunosoppressivi (e altri farmaci metabolizzati dal fegato) durante la terapia, in modo che siano meglio allertati sulla potenziale necessità di un aggiustamento della dose.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su sofosbuvir/velpatasvir/oxilaprevir il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente sofosbuvir/velpatasvir/oxilaprevir sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.