

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sovaldi 150 mg gránulos recubiertos en sobre
Sovaldi 200 mg gránulos recubiertos en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sovaldi 150 mg gránulos recubiertos en sobre

Cada sobre contiene 150 mg de sofosbuvir.

Excipientes con efecto conocido:

Cada sobre de 150 mg contiene 173 mg de lactosa (como monohidrato).

Sovaldi 200 mg gránulos recubiertos en sobre

Cada sobre contiene 200 mg de sofosbuvir.

Excipientes con efecto conocido:

Cada sobre de 200 mg contiene 231 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gránulos recubiertos en sobre.

Gránulos recubiertos en sobre, de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sovaldi está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para consultar la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver las secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Sovaldi se debe iniciar y controlar por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

Posología

La dosis recomendada de Sovaldi en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores se basa en el peso (como se detalla en la Tabla 2). Se debe tomar Sovaldi acompañado de alimentos (ver sección 5.2).

Sovaldi se debe utilizar en combinación con otros medicamentos. No se recomienda la monoterapia con Sovaldi (ver sección 5.1). Consultar también la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos que se utilicen en combinación con Sovaldi. En la Tabla 1 se indican los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Sovaldi.

Tabla 1: Medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y duración del tratamiento para adultos y pacientes pediátricos tratados con la terapia combinada con Sovaldi

Población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Pacientes adultos con HCC genotipo 1, 4, 5 ó 6	Sovaldi + ribavirina ^c + peginterferón alfa	12 semanas ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirina ^c	24 semanas
	Solo para uso en pacientes que no son candidatos o no toleran el tratamiento con peginterferón alfa (ver sección 4.4)	
Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con HCC genotipo 2	Sovaldi ^d + ribavirina ^{c,e}	12 semanas ^b
Pacientes adultos con HCC genotipo 3	Sovaldi + ribavirina ^c + peginterferón alfa	12 semanas ^b
	Sovaldi + ribavirina ^c	24 semanas
Pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores con HCC genotipo 3	Sovaldi ^d + ribavirina ^e	24 semanas
Pacientes adultos con HCC en espera de trasplante hepático	Sovaldi + ribavirina ^c	Hasta el trasplante hepático ^f

* Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1, no existen datos con la combinación de Sovaldi, ribavirina y peginterferón alfa (ver sección 4.4).
- Se debe contemplar la posible ampliación de la duración del tratamiento más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (p. ej. fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC, previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina).
- Adultos: la ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) por vía oral y en dos dosis divididas acompañadas de alimentos. Pacientes pediátricos: para la posología recomendada para ribavirina ver la Tabla 3 a continuación.
- Ver la Tabla 2 para la posología recomendada para Sovaldi en función del peso para pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores.
- Ver la tabla 3 para la posología recomendada para ribavirina en función del peso para pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores.
- Ver "Poblaciones especiales de pacientes. Pacientes en espera de trasplante hepático" más adelante.

Tabla 2: Posología para pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores con Sovaldi gránulos orales*

Peso corporal (kg)	Dosificación de Sovaldi gránulos orales	Dosis diaria de sofosbuvir
≥ 35	dos sobres con gránulos de 200 mg, una vez al día	400 mg/día
de 17 a < 35	un sobre con gránulos de 200 mg, una vez al día	200 mg/día
< 17	un sobre con gránulos de 150 mg una vez al día	150 mg/día

* Sovaldi también está disponible como comprimido recubierto con película para su uso en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores con HCC (ver sección 5.1). Consultar la Ficha Técnica de Sovaldi 200 mg o 400 mg comprimidos.

En pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores se recomienda la siguiente posología para la ribavirina cuando se divide en dos dosis diarias y se administre con alimentos:

Tabla 3: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra en combinación con Sovaldi a pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores infectados por el VHC.

Peso corporal (kg)	Dosis de ribavirina*
< 47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/día
50-65	800 mg/día
66-80	1.000 mg/día
> 81	1.200 mg/día

* La dosis diaria de ribavirina se basa en el peso y se administra por vía oral en dos dosis divididas acompañadas de alimentos.

En cuanto a la administración concomitante con otros antivirales de acción directa contra el VHC, ver sección 4.4.

Modificación de la dosis en adultos

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi.

Si se utiliza sofosbuvir en combinación con peginterferón alfa y un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con este medicamento, la dosis de peginterferón alfa se debe reducir o interrumpir. Consultar la Ficha Técnica de peginterferón alfa para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o interrumpir la dosis de peginterferón alfa.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si procede, hasta que la reacción adversa desaparezca o disminuya su gravedad. En la Tabla 4 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardíaco del paciente.

Tabla 4: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con Sovaldi en adultos

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

Una vez suspendida ribavirina a causa de una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg al día y posteriormente incrementarla a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda aumentarla a la dosis originalmente asignada (1.000 a 1.200 mg al día).

Modificación de la dosis en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si procede, hasta que la reacción adversa desaparezca o disminuya su gravedad. Consulte la ficha técnica de ribavirina para obtener orientación sobre la modificación o interrupción de la dosis.

Interrupción de la administración

Si los otros medicamentos utilizados en combinación con Sovaldi se suspenden permanentemente, Sovaldi también se debe suspender (ver sección 4.4).

Vómitos y dosis omitidas

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 2 horas desde la administración, deben tomar una dosis adicional. Si vomitan cuando han transcurrido más de 2 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional. Estas recomendaciones están basadas en la cinética de absorción de sofosbuvir y GS-331007, que sugieren que la mayor parte de la dosis se absorbe en un plazo de 2 horas desde la administración.

Si se omite una dosis y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis lo antes posible y después los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, entonces se debe indicar a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) y nefropatía terminal (NT) que requerían hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Sovaldi se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh-Turcotte [CPT], ver sección 5.2). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sovaldi en los pacientes con cirrosis descompensada.

Pacientes en espera de trasplante hepático

La duración de la administración de Sovaldi en los pacientes en espera de trasplante hepático se debe basar en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en concreto (ver sección 5.1).

Pacientes adultos receptores de trasplante hepático

En los pacientes receptores de trasplante hepático, se recomienda la administración de Sovaldi en combinación con ribavirina durante 24 semanas. En adultos se recomienda administrar una dosis inicial de ribavirina de 400 mg por vía oral, dividida en dos tomas acompañadas con alimentos. Si la dosis inicial de ribavirina se tolera bien, se puede aumentar paulatinamente la dosis hasta un máximo de 1.000-1.200 mg al día (1.000 mg en los pacientes con peso <75 kg y 1.200 mg en los pacientes con peso ≥75 kg). Si la dosis inicial de ribavirina no se tolera bien, se debe reducir la dosis como esté clínicamente indicado en función de las concentraciones de hemoglobina (ver sección 5.1).

Población pediátrica <3 años de edad

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Sovaldi en niños <3 años de edad de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe tomar Sovaldi poco antes de la comida, poco después de la comida o con la comida.

Para facilitar la deglución de Sovaldi gránulos orales, puede usar alimentos o agua, tal y como se indica a continuación. Alternativamente, Sovaldi se puede tragar sin alimentos o agua.

Toma de Sovaldi gránulos con alimentos para facilitar la deglución

Para administrar con alimentos para facilitar la deglución de los gránulos, se debe indicar a los pacientes que espolvoreen los gránulos sobre una o más cucharadas de alimento blando no ácido a temperatura ambiente o inferior. Se debe indicar a los pacientes que tomen Sovaldi gránulos en un plazo de 30 minutos después de mezclarlos suavemente con alimentos y que traguen la totalidad del contenido sin masticar para evitar un sabor amargo. Ejemplos de alimentos no ácidos incluyen el sirope de chocolate, el puré de patatas y el helado, entre otros.

Toma de Sovaldi gránulos con alimentos para facilitar la deglución

Para administrar con agua, se debe indicar a los pacientes que los gránulos se pueden introducir directamente en la boca y tragar con agua.

Toma de Sovaldi gránulos sin alimentos o agua

Para administrar sin alimentos o agua, se debe indicar a los pacientes que los gránulos se pueden introducir directamente en la boca y tragar. Se debe indicar a los pacientes que traguen la totalidad del contenido sin masticar (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Sovaldi (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

No se recomienda la administración de Sovaldi en forma de monoterapia, sino que se debe prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección de hepatitis C. Si los otros medicamentos utilizados en combinación con Sovaldi se suspenden permanentemente, Sovaldi también se debe suspender (ver sección 4.2). Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos prescritos concomitantemente antes de iniciar el tratamiento con Sovaldi.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco

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

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Sovaldi cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

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

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Sovaldi.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante o la han recibido recientemente se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Coinfección por el VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Pacientes que ya habían recibido tratamientos previos y con infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6

No se ha estudiado Sovaldi en un estudio de fase 3 en pacientes que ya habían recibido tratamientos previos y con infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6. Por tanto, no se ha establecido la duración óptima del tratamiento en esta población (ver también las secciones 4.2 y 5.1).

Se debe contemplar el tratamiento de estos pacientes y la posible ampliación de la duración del tratamiento con sofosbuvir, peginterferón alfa y ribavirina más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC).

Tratamiento de pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 ó 6

Los datos clínicos para respaldar el uso de Sovaldi en los pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 ó 6 son muy limitados (ver sección 5.1).

Tratamiento sin interferón para la infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6

No se han investigado las pautas con Sovaldi sin interferón para los pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6 en los estudios de fase 3 (ver sección 5.1). No se ha establecido la pauta ni la duración óptima del tratamiento. Dichas pautas solo deben emplearse para pacientes que no toleran o no son candidatos para el tratamiento con interferón y tienen necesidad urgente de tratamiento.

Administración concomitante con otros antivirales de acción directa contra el VHC

Sovaldi solo debe administrarse de forma concomitante con otros antivirales de acción directa si se considera que el beneficio supera los riesgos basándose en los datos disponibles. No hay datos para respaldar la administración concomitante de Sovaldi y telaprevir o boceprevir. No se recomienda dicha administración concomitante (ver también sección 4.5).

Embarazo y uso concomitante con ribavirina

Cuando Sovaldi se utilice en combinación con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo posterior al mismo que aparece recomendado en la Ficha Técnica de ribavirina. Consultar la Ficha Técnica de ribavirina para obtener información adicional.

Uso con inductores moderados de la gp-P

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp- P en el intestino (p. ej., modafinilo, oxcarbazepina y rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Sovaldi (ver sección 4.5).

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Insuficiencia renal

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) y NT que requerían hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Sovaldi se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Cuando Sovaldi se utilice en combinación con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consultar también la Ficha Técnica de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (DCr) <50 ml/min (ver también sección 5.2).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico. Tras la administración oral de Sovaldi, sofosbuvir se absorbe rápidamente y sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso e intestinal. La escisión hidrolítica intracelular del profármaco catalizada por enzimas, entre ellas la carboxilesterasa 1, y los pasos secuenciales de fosforilación catalizados por cinasas de nucleótidos ocasionan la formación del trifosfato análogo nucleosídico de la uridina farmacológicamente activo. El principal metabolito circulante inactivo GS-331007, al que corresponde más del 90 % de la exposición sistémica relacionada con el fármaco, se forma a través de vías secuenciales y paralelas a la formación del metabolito activo. A sofosbuvir parental le corresponde aproximadamente un 4 % de la exposición sistémica relacionada con el fármaco (ver sección 5.2). En los estudios de farmacología clínica, tanto sofosbuvir como GS-331007 se monitorizaron con fines de análisis farmacocinéticos.

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), mientras que GS-331007 no lo es.

Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi, por lo que están contraindicados con Sovaldi (ver sección 4.3). Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P en el intestino (p. ej., modafinilo, oxcarbazepina y rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Sovaldi (ver sección 4.4). La administración concomitante de Sovaldi con medicamentos que inhiben la gp- P o la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir sin incrementar las de GS - 331007, por lo que Sovaldi puede administrarse de forma concomitante con los inhibidores de la

gp- P o de la BCRP. Sofosbuvir y GS - 331007 no son inhibidores de la gp-P ni de la BCRP, por lo que no es previsible que aumenten la exposición a los medicamentos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular de sofosbuvir está mediada por vías de fosforilación de nucleótidos e hidrolasas generalmente de baja afinidad y alta capacidad que es improbable que resulten afectadas por los medicamentos concomitantes (ver sección 5.2).

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Sovaldi, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

Otras interacciones

En la Tabla 5 se resume la información sobre interacciones medicamentosas de Sovaldi con los medicamentos potencialmente concomitantes (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑” o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 5: Interacciones entre Sovaldi y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
ANALÉPTICOS		
Modafinilo	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS - 331007 (Inducción de la gp- P)	Se prevé que la administración concomitante de Sovaldi con modafinilo reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda dicha administración concomitante.
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir.	La administración concomitante de amiodarona con una pauta que contenga sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave. Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Sovaldi (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
ANTICOAGULANTES		
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Sovaldi.
ANTIÉPILEPTICOS		
Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS - 331007 (Inducción de la gp-P)	Sovaldi está contraindicado con fenobarbital y fenitoína (ver sección 4.3).
Carbamazepina	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{máx} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{mín} (ND/NP) GS 331007 ↔ C _{máx} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{mín} (ND/NP) (Inducción de la gp- P)	Sovaldi está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3).
Oxcarbacepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la gp- P)	Se prevé que la administración concomitante de Sovaldi con oxcarbacepina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda dicha administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^f (600 mg en dosis única)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{máx} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{mín} (ND/NP) GS-331007 ↔ C _{máx} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{mín} (ND/NP) (Inducción de la gp- P)	Sovaldi está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
Rifabutina	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{máx} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{mín} (ND/NP) GS 331007 ↔ C _{máx} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{mín} (ND/NP) (Inducción de la gp- P)	No es necesario ajustar la dosis de Sovaldi cuando se usa de forma concomitante con rifabutina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la gp- P)	Se prevé que la administración concomitante de Sovaldi con rifapentina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda dicha administración concomitante (ver sección 4.4).
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la gp- P)	Sovaldi está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV o BOC)	No hay datos sobre interacciones medicamentosas en relación con la administración concomitante de Sovaldi con boceprevir o telaprevir.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona ^f (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])	<p><i>R-metadona</i> ↔ C_{máx} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{mín} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S- metadona</i> ↔ C_{máx} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{mín} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de metadona cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina ^e (600 mg en dosis única)	<p><i>Ciclosporina</i> ↔ C_{máx} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{máx} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Tacrolimús ^e (5 mg en dosis única)	<p><i>Tacrolimús</i> ↓ C_{máx} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{máx} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
Efavirenz ^f (600 mg una vez al día) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{máx} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{mín} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de efavirenz cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Emtricitabina ^f (200 mg una vez al día) ^d	<p><i>Emtricitabina</i> ↔ C_{máx} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{mín} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de emtricitabina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Tenofovir disoproxilo ^f (245 mg una vez al día) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{mín} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tenofovir disoproxilo cuando sofosbuvir y tenofovir disoproxilo se usan de forma concomitante.
Rilpivirina ^f (25 mg una vez al día)	<p><i>Rilpivirina</i> ↔ C_{máx} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{mín} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{máx} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{máx} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de rilpivirina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Darunavir potenciado con ritonavir ^f (800/100 mg una vez al día)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{máx} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{mín} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{máx} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{mín} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{máx} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{mín} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de darunavir (potenciado con ritonavir) cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir ^f (400 mg dos veces al día)	<i>Raltegravir</i> ↓ C _{máx} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{mín} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{máx} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C _{mín} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C _{máx} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C _{mín} (ND/NP)	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de raltegravir cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/etinilestradiol	<i>Norgestromina</i> ↔ C _{máx} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C _{mín} (ND/NP) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{máx} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C _{mín} (ND/NP) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{máx} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C _{mín} (ND/NP)	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol cuando sofosbuvir y norgestimato/etinilestradiol se usan de forma concomitante.

ND/NP = no disponible/no procede.

- Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética del fármaco administrado de forma concomitante con/sin sofosbuvir y cociente de las medias de sofosbuvir y GS-331007 con/sin fármaco administrado de forma concomitante. Ausencia de efecto = 1,00.
- Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Comparación basada en un control histórico.
- Administrado en forma de Atripla.
- Límite de bioequivalencia 80 %-125 %.
- Límite de equivalencia 70 %-143 %.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Cuando se utilice Sovaldi en combinación con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, se debe actuar con extrema precaución para evitar el embarazo tanto en las pacientes tratadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina (ver sección 4.4). Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en la Ficha Técnica de ribavirina. Consultar la Ficha Técnica de ribavirina para obtener información adicional.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos sobre el desarrollo fetal en ratas y conejos a las máximas dosis analizadas. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sovaldi durante el embarazo.

No obstante, si se administra ribavirina de forma concomitante con sofosbuvir, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo (ver también la Ficha Técnica de ribavirina).

Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que los metabolitos se excretan en la leche (para obtener más datos, ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, Sovaldi no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Sovaldi sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sovaldi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga y alteraciones de la atención, mareo y visión borrosa durante el tratamiento con sofosbuvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad en adultos

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos combinados de cinco estudios clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados).

Sovaldi se ha estudiado en combinación con ribavirina, con o sin peginterferón alfa. En este contexto, no se han identificado reacciones adversas específicas para sofosbuvir. Las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en pacientes que recibieron sofosbuvir y ribavirina o sofosbuvir, ribavirina y peginterferón alfa fueron fatiga, cefalea, náuseas e insomnio.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 6). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente

modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 6: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina

Frecuencia	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infecciones e infestaciones:</i>		
Frecuentes	nasofaringitis	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>		
Muy frecuentes	disminución de la hemoglobina	anemia, neutropenia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas
Frecuentes	anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>		
Muy frecuentes	disminución del apetito ^d	disminución del apetito
Frecuentes		pérdida de peso
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Muy frecuentes	insomnio	insomnio
Frecuentes	depresión	depresión, ansiedad, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Muy frecuentes	cefalea	mareo, cefalea
Frecuentes	alteraciones de la atención	migraña, deterioro de la memoria, alteraciones de la atención
<i>Trastornos oculares:</i>		
Frecuentes		visión borrosa
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>		
Muy frecuentes		disnea, tos
Frecuentes	disnea, disnea de esfuerzo, tos	disnea de esfuerzo
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>		
Muy frecuentes	náuseas	diarrea, náuseas, vómitos
Frecuentes	molestias abdominales, estreñimiento, dispepsia	estreñimiento, sequedad de boca, reflujo gastroesofágico
<i>Trastornos hepato biliares:</i>		
Muy frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre	aumento de la bilirrubina en sangre
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>		
Muy frecuentes		erupción, prurito
Frecuentes	alopecia, sequedad cutánea, prurito	alopecia, sequedad cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		
Muy frecuentes		artralgias, mialgias
Frecuentes	artralgias, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgias	dolor de espalda, espasmos musculares
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>		
Muy frecuentes	fatiga, irritabilidad	escalofríos, fatiga, síndrome pseudogripal, irritabilidad, dolor, pirexia
Frecuentes	pirexia, astenia	dolor torácico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferón alfa; d. Se identificó la disminución del apetito como una reacción adversa a Sovaldi en combinación con ribavirina solución oral en pacientes pediátricos de 3 a < 12 años de edad.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para reducir la frecuencia cardíaca (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos de la piel

Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson.

Otra(s) población(es) especial(es)

Coinfección por VIH/VHC

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en los pacientes adultos coinfectados por VHC/VIH fue similar al observado en los pacientes infectados únicamente por el VHC tratados con sofosbuvir y ribavirina en los estudios clínicos de fase 3 (ver sección 5.1).

Pacientes en espera de trasplante hepático

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en los pacientes adultos infectados por el VHC antes de un trasplante hepático fue similar al observado en los pacientes tratados con sofosbuvir y ribavirina en los estudios clínicos de fase 3 (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia renal

Se administró sofosbuvir en combinación de dosis fija con ledipasvir durante 12 semanas a 18 pacientes con HCC genotipo 1 e insuficiencia renal grave en un estudio clínico abierto (Estudio 0154). Se ha estudiado la seguridad de sofosbuvir en combinación de dosis fija con ledipasvir o velpatasvir en 154 pacientes con NT que requerían diálisis (Estudio 4062 y Estudio 4063). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

Pacientes adultos receptores de trasplante hepático

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en los pacientes adultos receptores de trasplante hepático con hepatitis C crónica fue similar al observado en los pacientes tratados con sofosbuvir y ribavirina en los estudios clínicos de fase 3 (ver sección 5.1). En el estudio 0126 fueron muy frecuentes las disminuciones de la hemoglobina durante el tratamiento, con una disminución de la hemoglobina <10 g/dl en el 32,5 % (13/40 pacientes), 1 de los cuales también presentó una disminución <8,5 g/dl. Ocho pacientes (20 %) recibieron epoetina y/o un hemoderivado. En 5 pacientes (12,5 %), se suspendieron, modificaron o interrumpieron los medicamentos del estudio a causa de acontecimientos adversos.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Sovaldi en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores se basan en los datos de 106 pacientes tratados con Sovaldi y ribavirina durante 12 semanas (pacientes con genotipo 2) y 24 semanas (pacientes con genotipo 3) en un ensayo clínico abierto de fase 2. No se han identificado reacciones adversas a medicamentos específicas para Sovaldi. En general, las reacciones adversas observadas eran consistentes con las observadas en los estudios clínicos de Sovaldi más ribavirina en adultos (ver la Tabla 6). Se observó la disminución del apetito como una reacción adversa a medicamentos muy frecuente para Sovaldi cuando se administra en combinación con ribavirina solución oral en pacientes pediátricos de 3 a < 12 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única supratrapéutica de 1.200 mg administrada a 59 sujetos sanos. En ese estudio no se observaron efectos adversos con esta dosis y las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y gravedad a las notificadas en los grupos de tratamiento con placebo y sofosbuvir 400 mg. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de Sovaldi. En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Sovaldi consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS - 331007. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis eliminó el 18 % de la dosis administrada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antiviral de acción directa; código ATC: J05AP08

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor pangénico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que se puede incorporar al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En una prueba bioquímica, GS-461203 inhibió la actividad polimerasa de la NS5B recombinante de los genotipos del VHC 1b, 2a, 3a y 4a con un valor de concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) comprendido entre 0,7 y 2,6 µM. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Actividad antiviral

En pruebas con replicones del VHC, los valores de concentración efectiva (CE₅₀) de sofosbuvir frente a replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a fueron de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 y 0,04 µM, respectivamente, y los valores de CE₅₀ de sofosbuvir frente a replicones quiméricos 1b de los genotipos 2b, 5a ó 6a que codifican la NS5B fueron de 0,014 a 0,015 µM. La CE₅₀ media ± DE de sofosbuvir frente a replicones quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de 0,068 ± 0,024 µM para el genotipo 1a (n = 67), de 0,11 ± 0,029 µM para el genotipo 1b (n = 29), de 0,035 ± 0,018 µM para el genotipo 2 (n = 15) y de 0,085 ± 0,034 µM para el genotipo 3a (n = 106). En estas pruebas, la actividad antiviral *in vitro* de sofosbuvir frente a los genotipos menos frecuentes 4, 5 y 6 fue similar a la observada para los genotipos 1, 2 y 3.

La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC.

Resistencia

En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5B S282T en todos los genotipos de replicón estudiados. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89 % a 99 % en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En las pruebas bioquímicas, las polimerasas NS5B recombinantes de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresaban la sustitución S282T mostraron una sensibilidad reducida a GS-461203 en comparación con los tipos salvajes respectivos.

En estudios clínicos - Adultos

En un análisis combinado de 991 pacientes que en los estudios de fase 3 recibieron sofosbuvir, 226 pacientes reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del estudio y un ARN del VHC >1.000 UI/ml. Se

disponía de las secuencias de la NS5B posteriores a la situación basal para 225 de los 226 pacientes, con datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de 221 de dichos pacientes. La sustitución S282T asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ninguno de estos pacientes mediante secuenciación profunda ni secuenciación poblacional. La sustitución S282T de la NS5B se detectó en un solo sujeto que recibió monoterapia con Sovaldi en un estudio de fase 2. Este sujeto albergaba <1 % de S282T del VHC en la situación basal y desarrolló S282T (>99 %) 4 semanas después del tratamiento, lo que dio lugar a un cambio de 13,5 veces en la CE₅₀ de sofosbuvir y disminuyó la capacidad de replicación viral. La sustitución S282T revirtió al tipo salvaje a lo largo de las 8 semanas siguientes y ya no era detectable mediante secuenciación profunda 12 semanas después del tratamiento.

Se detectaron dos sustituciones de la NS5B, L159F y V321A, en muestras de recaídas después del tratamiento en varios pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 en los estudios clínicos de fase 3. No se detectó ningún cambio de la sensibilidad fenotípica a sofosbuvir o ribavirina en los aislados de sujetos con estas sustituciones. Además, se detectaron sustituciones S282R y L320F durante el tratamiento mediante secuenciación profunda en un sujeto antes del trasplante con una respuesta parcial al tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Efecto de los polimorfismos basales del VHC sobre el resultado del tratamiento

Población adulta

Se obtuvieron las secuencias basales de la NS5B para 1.292 pacientes de los estudios de fase 3 mediante secuenciación poblacional y la sustitución S282T no se detectó en ningún sujeto con secuencia basal disponible. En un análisis en el que se evaluó el efecto de los polimorfismos basales sobre el resultado del tratamiento, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de ninguna de las variantes de la NS5B del VHC en la situación basal y el resultado del tratamiento.

Población pediátrica

La presencia de VAR de NS5B no afectó al resultado del tratamiento; todos los pacientes con VAR basales del inhibidor de nucleósido NS5B alcanzaron la RVS después del tratamiento con sofosbuvir.

Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresaban la sustitución S282T asociada con resistencia a sofosbuvir fueron totalmente sensibles a otras clases de fármacos contra el VHC. Sofosbuvir mantuvo la actividad frente a las sustituciones de la NS5B L159F y L320F asociadas con resistencia a otros inhibidores nucleósidos. Sofosbuvir fue totalmente activo frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otros antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleósidos de la NS5B, los inhibidores de la proteasa NS3 y los inhibidores de NS5A.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de sofosbuvir se evaluó en cinco estudios de fase 3 en un total de 1.568 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipos 1 a 6. Se realizó un estudio en pacientes sin ningún tratamiento previo con hepatitis C crónica de genotipo 1, 4, 5 ó 6 en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina y los otros cuatro se efectuaron en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 ó 3 en combinación con ribavirina, incluyendo uno en pacientes sin ningún tratamiento previo, otro en sujetos que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón, otro en pacientes previamente tratados con una pauta basada en interferón y otro en todos los pacientes independientemente de sus antecedentes de tratamiento previo o de su capacidad para recibir tratamiento con interferón. Los pacientes de estos estudios presentaban enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis. Sofosbuvir se administró a una dosis de 400 mg una vez al día. La dosis de ribavirina fue de 1.000-1.200 mg al día en función del peso, administrada dividida en dos tomas, y la dosis de peginterferón alfa 2a, en su caso, fue de 180 µg por semana. La duración del tratamiento era fija en cada estudio y no estaba guiada por los niveles de ARN del VHC de los pacientes (ausencia de algoritmo guiado en función de la respuesta).

Durante los estudios clínicos, los valores plasmáticos de ARN del VHC se midieron con la prueba *COBAS TaqMan HCV* (versión 2.0) para uso con el *High Pure System*. La prueba tenía un límite inferior de cuantificación (LIc) de 25 UI/ml. La respuesta virológica sostenida (RVS) era el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC en todos los estudios y se definió como niveles de ARN del VHC inferiores al LIc a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12).

Estudios clínicos en pacientes con hepatitis C crónica de genotipos 1, 4, 5 y 6

Pacientes adultos sin ningún tratamiento previo: NEUTRINO (estudio 110)

NEUTRINO fue un estudio abierto de un solo grupo en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina en pacientes sin ningún tratamiento previo con infección por el VHC de genotipo 1, 4, 5 ó 6.

Los pacientes tratados (n = 327) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 19 a 70); el 64 % de los pacientes eran varones; el 79 % eran blancos, el 17 % negros y el 14 % hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 18 a 56 kg/m²); el 78 % presentaban un ARN del VHC basal mayor que 6 log₁₀ UI/ml; el 17 % tenían cirrosis; el 89 % presentaban VHC de genotipo 1 y el 11 % presentaban VHC de genotipo 4, 5 ó 6. En la Tabla 7 se muestran las tasas de respuesta para el grupo de tratamiento con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina.

Tabla 7: Tasas de respuesta en el estudio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semanas (n = 327)
RVS12 global	91 % (296/327)
Resultado para los pacientes sin RVS12	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/327
Recaída ^a	9 % (28/326)
Otros ^b	1 % (3/327)

- a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIc en su última evaluación durante el tratamiento.
b. Otros incluye a los pacientes que no alcanzaron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., pérdidas de seguimiento).

En la Tabla 8 se muestran las tasas de respuesta para subgrupos seleccionados.

Tabla 8: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados en el estudio NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semanas (n = 327)
Genotipo	
Genotipo 1	90 % (262/292)
Genotipo 4, 5 ó 6	97 % (34/35)
Cirrosis	
No	93 % (253/273)
Sí	80 % (43/54)
Raza	
Negra	87 % (47/54)
Distinta a la negra	91 % (249/273)

Las tasas de RVS12 fueron similarmente altas en los pacientes con alelo IL28B C/C basal (94/95 [99 %]) y sin alelo C/C (C/T o T/T) (202/232 [87 %]).

27/28 pacientes con VHC de genotipo 4 alcanzaron una RVS12. Un solo sujeto con infección por el VHC de genotipo 5 y los 6 pacientes con infección por el VHC de genotipo 6 de este estudio alcanzaron una RVS12.

Estudios clínicos en pacientes con hepatitis C crónica de genotipos 2 y 3

Adultos sin ningún tratamiento previo: FISSION (estudio 1231)

FISSION fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado con fármaco activo en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina, en comparación con 24 semanas de tratamiento con peginterferón alfa 2a y ribavirina, en pacientes sin ningún tratamiento previo, con infección por el VHC de genotipo 2 ó 3. Las dosis de ribavirina utilizadas en los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina y peginterferón alfa 2a + ribavirina fueron de 1.000-1.200 mg/día en función del peso y de 800 mg/día independientemente del peso, respectivamente. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 y se estratificaron en función de la cirrosis (presencia frente a ausencia), el genotipo del VHC (2 frente a 3) y el nivel de ARN del VHC basal (<6 log₁₀ UI/ml frente a ≥6 log₁₀ UI/ml). Los pacientes con genotipo 2 ó 3 del VHC se enrolaron en una proporción de aproximadamente 1:3.

Los pacientes tratados (n = 499) tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: 19 a 77); el 66 % de los pacientes eran varones; el 87 % eran blancos, el 3 % negros y el 14 % hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 17 a 52 kg/m²); el 57 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log₁₀ UI/ml; el 20 % tenían cirrosis; el 72 % presentaban VHC de genotipo 3. En la Tabla 9 se muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina y peginterferón alfa + ribavirina.

Tabla 9: Tasas de respuesta en el estudio FISSION

	SOF+RBV 12 semanas (n = 256)^a	PEG+RBV 24 semanas (n = 243)
RVS12 global	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Genotipo 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotipo 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	<1 % (1/256)	7 % (18/243)
Recaída ^b	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Otros ^c	3 % (8/256)	7 % (17/243)

a. El análisis de la eficacia incluye a 3 pacientes con infección por el VHC de genotipo recombinante 2/1.

b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

c. Otros incluye a los pacientes que no alcanzaron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., pérdidas de seguimiento).

La diferencia en las tasas de RVS12 global entre los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina y peginterferón alfa + ribavirina fue del 0,3 % (intervalo de confianza del 95 %: -7,5 % a 8,0 %) y el estudio cumplió el criterio de no inferioridad predefinido.

Las tasas de respuesta para los pacientes con cirrosis en la situación basal se presentan en la Tabla 10 por genotipo del VHC.

Tabla 10: Tasas de RVS12 por cirrosis y genotipo en el estudio FISSION

	Genotipo 2		Genotipo 3	
	SOF+RBV 12 semanas (n = 73) ^a	PEG+RBV 24 semanas (n = 67)	SOF+RBV 12 semanas (n = 183)	PEG+RBV 24 semanas (n = 176)
Cirrosis				
No	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Sí	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

a. El análisis de la eficacia incluye a 3 pacientes con infección por el VHC de genotipo recombinante 2/1.

Adultos que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón: POSITRON (estudio 107)

POSITRON fue un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina (n = 207) en comparación con un placebo (n = 71) en pacientes que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 3:1 y se estratificaron en función de la cirrosis (presencia frente a ausencia).

Los pacientes tratados (n = 278) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 21 a 75); el 54 % de los pacientes eran varones; el 91 % eran blancos, el 5 % negros y el 11 % hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 18 a 53 kg/m²); el 70 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log₁₀ UI/ml; el 16 % tenían cirrosis; el 49 % presentaban VHC de genotipo 3. Los porcentajes de los pacientes que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón eran del 9 %, el 44 % y el 47 %, respectivamente. La mayoría de los pacientes no habían recibido tratamiento previo contra el VHC (81,3 %). En la Tabla 11 se muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina y placebo.

Tabla 11: Tasas de respuesta en el estudio POSITRON

	SOF+RBV 12 semanas (n = 207)	Placebo 12 semanas (n = 71)
RVS12 global	78 % (161/207)	0/71
Genotipo 2	93 % (101/109)	0/34
Genotipo 3	61 % (60/98)	0/37
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/207	97 % (69/71)
Recaída	20 % (42/205)	0/0
Otros ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LiDc en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no alcanzaron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., pérdidas de seguimiento).

La tasa de RVS12 en el grupo de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo (p <0,001).

En la Tabla 12 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis y la clasificación en cuanto al interferón.

Tabla 12: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio POSITRON

	SOF+RBV 12 semanas	
	Genotipo 2 (n = 109)	Genotipo 3 (n = 98)
Cirrosis		
No	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Sí	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Clasificación en cuanto al interferón		
No eran candidatas	88 % (36/41)	70 % (33/47)
No lo toleraban	100 % (9/9)	50 % (4/8)
No lo deseaban	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Adultos previamente tratados: FUSION (estudio 108)

FUSION fue un estudio aleatorizado y a doble ciego en el que se evaluaron 12 ó 16 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina en pacientes que no habían alcanzado una RVS con un tratamiento previo con interferón (sujetos con recaída y sujetos sin respuesta al tratamiento). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 y se estratificaron en función de la cirrosis (presencia frente a ausencia) y el genotipo del VHC (2 frente a 3).

Los pacientes tratados (n = 201) tenían una mediana de edad de 56 años (intervalo: 24 a 70); el 70 % de los pacientes eran varones; el 87 % eran blancos, el 3 % negros y el 9 % hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 19 a 44 kg/m²); el 73 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log₁₀ UI/ml; el 34 % tenían cirrosis; el 63 % presentaban VHC de genotipo 3, el 75 % habían presentado recaída previa. En la Tabla 13 se muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina durante 12 y 16 semanas.

Tabla 13: Tasas de respuesta en el estudio FUSION

	SOF+RBV 12 semanas (n = 103)^a	SOF+RBV 16 semanas (n = 98)^a
RVS12 global	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotipo 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotipo 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Resultado para los pacientes sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/103	0/98
Recaída ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Otros ^c	3 % (3/103)	0/98

a. El análisis de la eficacia incluye a 6 pacientes con infección por el VHC de genotipo recombinante 2/1.

b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIc en su última evaluación durante el tratamiento.

c. Otros incluye a los pacientes que no alcanzaron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., pérdidas de seguimiento).

En la Tabla 14 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis y la respuesta al tratamiento previo contra el VHC.

Tabla 14: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio FUSION

	Genotipo 2		Genotipo 3	
	SOF+RBV 12 semanas (n = 39)	SOF+RBV 16 semanas (n = 35)	SOF+RBV 12 semanas (n = 64)	SOF+RBV 16 semanas (n = 63)

	Genotipo 2		Genotipo 3	
	SOF+RBV 12 semanas (n = 39)	SOF+RBV 16 semanas (n = 35)	SOF+RBV 12 semanas (n = 64)	SOF+RBV 16 semanas (n = 63)
Cirrosis				
No	90 % (26/29)	92 % (24/26)	37 % (14/38)	63 % (25/40)
Sí	60 % (6/10)	78 % (7/9)	19 % (5/26)	61 % (14/23)
Respuesta al tratamiento previo contra el VHC				
Sujetos con recaída	86 % (25/29)	89 % (24/27)	31 % (15/49)	65 % (30/46)
Sujetos sin respuesta al tratamiento	70 % (7/10)	88 % (7/8)	27 % (4/15)	53 % (9/17)

Adultos sin ningún tratamiento previo y previamente tratados: VALENCE (estudio 133)

VALENCE fue un estudio de fase 3 en el que se evaluó sofosbuvir en combinación con ribavirina administrada en función del peso para el tratamiento de la infección por el VHC de genotipo 2 ó 3 en pacientes sin ningún tratamiento previo o en pacientes que no habían alcanzado una RVS con un tratamiento previo con interferón, incluidos pacientes con cirrosis compensada. El estudio se diseñó como una comparación directa entre sofosbuvir y ribavirina frente a placebo durante 12 semanas. No obstante, basándose en los datos emergentes, el estudio no fue cegado y todos los pacientes con VHC de genotipo 2 continuaron recibiendo sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, mientras que el tratamiento de los pacientes con VHC de genotipo 3 se amplió a 24 semanas. Once pacientes con VHC de genotipo 3 habían completado ya el tratamiento con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas en el momento de la modificación.

Los pacientes tratados (n = 419) tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 74); el 60 % de los pacientes eran varones; la mediana del índice de masa corporal era de 25 kg/m² (intervalo: 17 a 44 kg/m²); el nivel medio basal de ARN del VHC era de 6,4 log₁₀ UI/ml; el 21 % tenían cirrosis; el 78 % presentaban VHC de genotipo 3, el 65 % habían presentado recaída previa. En la Tabla 15 se muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina durante 12 y 24 semanas.

Los sujetos tratados con placebo no se incluyen en las tablas, ya que ninguno alcanzó la RVS12.

Tabla 15: Tasas de respuesta en el estudio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)	Genotipo 3 SOF+RBV 12 semanas (n = 11)	Genotipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)
RVS12 global	93 % (68/73)	27 % (3/11)	84 % (210/250)
Resultado para los pacientes sin RVS12			
Fracaso virológico durante el tratamiento	0 % (0/73)	0 % (0/11)	0,4 % (1/250)
Recaída ^a	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Otros ^b	0 % (0/73)	18 % (2/11)	2 % (5/250)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LiDc en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no alcanzaron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., pérdidas de seguimiento).

En la Tabla 16 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis y la exposición al tratamiento previo contra el VHC.

Tabla 16: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio VALENCE

	Genotipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)	Genotipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)
Sin ningún tratamiento previo	97 % (31/32)	93 % (98/105)
No cirróticos	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Cirróticos	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Con tratamientos previos	90 % (37/41)	77 % (112/145)
No cirróticos	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Cirróticos	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Concordancia entre la RVS12 y la RVS24

La concordancia entre la RVS12 y la RVS24 (RVS 24 semanas después de la finalización del tratamiento) tras el tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina o ribavirina e interferón pegilado muestra un valor predictivo positivo del 99 % y un valor predictivo negativo del 99 %.

Eficacia clínica y seguridad en poblaciones especiales

Pacientes adultos coinfectados por VHC/VIH: PHOTON-1 (estudio 123)

Sofosbuvir se examinó en un estudio clínico abierto en el que se evaluó la seguridad y eficacia de 12 ó 24 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, 2 ó 3 coinfectados por el VIH-1. Los pacientes con los genotipos 2 y 3 habían recibido o no tratamientos previos, mientras que los pacientes con el genotipo 1 no habían recibido ningún tratamiento previo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en pacientes sin ningún tratamiento previo con infección por el VHC de genotipo 2 ó 3, y de 24 semanas en pacientes con tratamientos previos con infección por el VHC de genotipo 3, así como pacientes con infección por el VHC de genotipo 1. Los pacientes recibieron 400 mg de sofosbuvir y ribavirina en función del peso (1.000 mg para los pacientes con peso < 75 kg ó 1.200 mg para los pacientes con peso ≥ 75 kg). Los pacientes o bien estaban sin tratamiento antirretroviral con un recuento de células CD4+ > 500 células/mm³ o presentaban un VIH-1 virológicamente suprimido con un recuento de células CD4+ > 200 células/mm³. El 95 % de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral en el momento de su inclusión. Se dispone de datos preliminares de RVS12 para 210 pacientes.

En la Tabla 17 se muestra las tasas de respuesta por genotipo y la exposición al tratamiento previo contra el VHC.

Tabla 17: Tasas de respuesta en el estudio PHOTON-1

	Genotipo 2/3 sin ningún tratamiento previo SOF+RBV 12 semanas (n = 68)	Genotipo 2/3 con tratamientos previos SOF+RBV 24 semanas (n = 28)	Genotipo 1 sin ningún tratamiento previo SOF+RBV 24 semanas (n = 114)
RVS12 global	75 % (51/68)	93 % (26/28)	76 % (87/114)
Resultado para los pacientes sin RVS12			
Fracaso virológico durante el tratamiento	1 % (1/68)	0/28	1 % (1/114)
Recaída ^a	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Otros ^b	6 % (4/68)	0/28	1 % (1/114)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LiDc en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no alcanzaron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., pérdidas de seguimiento).

En la Tabla 18 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis.

Tabla 18: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio PHOTON-1

	VHC de genotipo 2		VHC de genotipo 3	
	SOF+RBV 12 semanas ST (n = 26)	SOF+RBV 24 semanas CT (n = 15)	SOF+RBV 12 semanas ST (n = 42)	SOF+RBV 24 semanas CT (n = 13)
Global	88 % (23/26)	93 % (14/15)	67 % (28/42)	92 % (12/13)
Sin cirrosis	88 % (22/25)	92 % (12/13)	67 % (24/36)	100 % (8/8)
Cirrosis	100 % (1/1)	100 % (2/2)	67 % (4/6)	80 % (4/5)

ST = sin ningún tratamiento previo; CT = con tratamientos previos.

Pacientes adultos en espera de trasplante hepático: estudio 2025

Sofosbuvir se examinó en pacientes infectados por el VHC antes de someterse a un trasplante hepático en un estudio clínico abierto en el que se evaluó la seguridad y eficacia de sofosbuvir y ribavirina administrados antes del trasplante para prevenir la reinfección por el VHC tras el trasplante. El criterio principal de valoración del estudio fue la respuesta virológica postrasplante (RVPT, ARN del VHC <LIdC 12 semanas después del trasplante). Los pacientes infectados por el VHC, independientemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que cumplían los criterios de MILAN recibieron 400 mg de sofosbuvir y 1.000-1.200 mg de ribavirina al día durante un máximo de 24 semanas, posteriormente modificadas a 48 semanas, o hasta el momento del trasplante hepático, según cuál de estas circunstancias ocurriera primero. Se realizó un análisis preliminar en 61 pacientes que recibieron sofosbuvir y ribavirina; la mayoría de los pacientes presentaban VHC de genotipo 1, 44 se encontraban en la clase A de CPT y 17 en la clase B de CPT. De estos 61 pacientes, 44 se sometieron a un trasplante hepático tras un máximo de 48 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina; 41 tenían ARN del VHC <LIdC en el momento del trasplante. En la Tabla 19 se muestran las tasas de respuesta virológica de los 41 pacientes trasplantados con ARN del VHC <LIdC. La duración de la supresión viral antes del trasplante fue el factor más predictivo para la RVPT en los pacientes que tenían un ARN del VHC <LIdC en el momento del trasplante.

Tabla 19: Respuesta virológica postrasplante en pacientes con ARN del VHC <LIdC en el momento del trasplante hepático

	Semana 12 postrasplante (RVPT) ^b
Respuesta virológica en los pacientes evaluables ^a	23/37 (62 %)

a. Los pacientes evaluables se definen como aquellos que han alcanzado el hito especificado en el momento del análisis intermedio.

b. RVPT: respuesta virológica postrasplante (ARN del VHC <LIdC 12 semanas después del trasplante).

En los pacientes que suspendieron el tratamiento a las 24 semanas, según el protocolo, la tasa de recaída fue de 11/15.

Pacientes adultos receptores de trasplante hepático - Estudio 0126

Se estudió Sofosbuvir se en un estudio clínico abierto en el que se evaluó la seguridad y eficacia de 24 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina en pacientes receptores de trasplante hepático con hepatitis C crónica. Los pacientes candidatos a participar eran ≥ 18 años y habían recibido un trasplante hepático entre 6 a 150 meses antes de la fase de selección. Los pacientes tenían un ARN del VHC $\geq 10^4$ UI/ml en la fase de selección y datos documentados de infección crónica por el VHC antes del trasplante. La dosis inicial de ribavirina fue de 400 mg, administrados en una dosis diaria dividida en dos tomas. Si los pacientes mantenían concentraciones de hemoglobina ≥ 12 g/dl, la dosis de ribavirina se aumentaba en las semanas 2, 4 y hasta cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis apropiada en función del peso (1.000 mg al día en los pacientes <75 kg, 1.200 mg al día en los pacientes ≥ 75 kg). La mediana de la dosis de ribavirina fue de 600 mg-800 mg al día en las semanas 4-24.

Se incluyó a 40 pacientes (33 con infección por el VHC de genotipo 1, 6 con infección por el VHC de genotipo 3 y 1 con infección por el VHC de genotipo 4), en 35 de los cuales había fracasado previamente el tratamiento con interferón y 16 de los cuales tenían cirrosis. 28 pacientes de 40 (70 %)

alcanzaron la RVS12: 22/33 (73 %) con infección por el VHC de genotipo 1, 6/6 (100 %) con infección por el VHC de genotipo 3 y 0/1 (0 %) con infección por el VHC de genotipo 4. Todos los pacientes que alcanzaron la RVS12 alcanzaron la RVS24 y la RVS48.

Perspectiva general de los resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparativa entre estudios

En las siguientes tablas (Tabla 20 a Tabla 23) se presentan datos de los estudios de fase 2 y fase 3 relevantes para la administración, con el fin de ayudar a los facultativos a determinar la mejor pauta para cada paciente.

Tabla 20: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre estudios en la infección por el VHC de genotipo 1

Población de pacientes (Número/nombre del estudio)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	90 % (262/292)
		Genotipo 1a	92 % (206/225)
		Genotipo 1b	83 % (55/66)
		Sin cirrosis	93 % (253/273)
		Cirrosis	80 % (43/54)
Sin ningún tratamiento previo coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global	76 % (87/114)
		Genotipo 1a	82 % (74/90)
		Genotipo 1b	54 % (13/24)
		Sin cirrosis	77 % (84/109)
		Cirrosis	60 % (3/5)
Sin ningún tratamiento previo (QUANTUM ^b y 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^c	65 % (104/159)
		Genotipo 1a ^c	69 % (84/121)
		Genotipo 1b ^c	53 % (20/38)
		Sin cirrosis ^c	68 % (100/148)
		Cirrosis ^c	36 % (4/11)

n = número de pacientes con respuesta de RVS12; N = número total de pacientes por grupo.

- Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1, no existen datos con la combinación de sofosbuvir, peginterferón alfa y ribavirina. Se debe contemplar el tratamiento de estos pacientes y la posible ampliación de la duración del tratamiento con sofosbuvir, peginterferón alfa y ribavirina más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina, fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC).
- Estos son estudios exploratorios o de fase 2. Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que los números de sujetos son pequeños y las tasas de RVS pueden verse afectadas por la selección de pacientes.
- Datos resumidos de ambos estudios.

Tabla 21: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre estudios en la infección por el VHC de genotipo 2

Población de pacientes (Número/nombre del estudio)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	95 % (69/73)
		Sin cirrosis	97 % (59/61)
		Cirrosis	83 % (10/12)
No toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	93 % (101/109)
		Sin cirrosis	92 % (85/92)
		Cirrosis	94 % (16/17)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	82 % (32/39)
		Sin cirrosis	90 % (26/29)
		Cirrosis	60 % (6/10)
Sin ningún tratamiento previo (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	97 % (31/32)
		Sin cirrosis	97 % (29/30)
		Cirrosis	100 % (2/2)
Con tratamientos previos (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	90 % (37/41)
		Sin cirrosis	91 % (30/33)
		Cirrosis	88 % (7/8)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	89 % (31/35)
		Sin cirrosis	92 % (24/26)
		Cirrosis	78 % (7/9)
Sin ningún tratamiento previo coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	88 % (23/26)
		Sin cirrosis	88 % (22/25)
		Cirrosis	100 % (1/1)
Con tratamientos previos coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^a	93 % (14/15)
		Sin cirrosis ^a	92 % (12/13)
		Cirrosis ^a	100 % (2/2)
Sin ningún tratamiento previo (ELECTRON ^b y PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global ^c	96 % (25/26)
		Global	96 % (22/23)
Con tratamientos previos (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Sin cirrosis	100 % (9/9)
		Cirrosis	93 % (13/14)

n = número de pacientes con respuesta de RVS12; N = número total de pacientes por grupo.

a. Estos datos son preliminares.

b. Estos son estudios exploratorios o de fase 2. Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que los números de sujetos son pequeños y las tasas de RVS pueden verse afectadas por la selección de pacientes. En el estudio ELECTRON (N = 11), la duración del tratamiento con peginterferón alfa osciló entre 4-12 semanas en combinación con sofosbuvir + ribavirina.

c. Todos los pacientes eran no cirróticos en estos dos estudios.

Tabla 22: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre estudios en la infección por el VHC de genotipo 3

Población de pacientes (Número/nombre del estudio)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	56 % (102/183)
		Sin cirrosis	61 % (89/145)
		Cirrosis	34 % (13/38)
No toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	61 % (60/98)
		Sin cirrosis	68 % (57/84)
		Cirrosis	21 % (3/14)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	30 % (19/64)
		Sin cirrosis	37 % (14/38)
		Cirrosis	19 % (5/26)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	62 % (39/63)
		Sin cirrosis	63 % (25/40)
		Cirrosis	61 % (14/23)

Población de pacientes (Número/nombre del estudio)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	93 % (98/105)
		Sin cirrosis	94 % (86/92)
		Cirrosis	92 % (12/13)
Con tratamientos previos (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	77 % (112/145)
		Sin cirrosis	85 % (85/100)
		Cirrosis	60 % (27/45)
Sin ningún tratamiento previo coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	67 % (28/42)
		Sin cirrosis	67 % (24/36)
		Cirrosis	67 % (4/6)
Con tratamientos previos coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^a	92 % (12/13)
		Sin cirrosis ^a	100 % (8/8)
		Cirrosis ^a	80 % (4/5)
Sin ningún tratamiento previo (ELECTRON ^b y PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global ^c	97 % (38/39)
Con tratamientos previos (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	83 % (20/24)
		Sin cirrosis	83 % (10/12)
		Cirrosis	83 % (10/12)

n = número de pacientes con respuesta de RVS12; N = número total de pacientes por grupo.

a. Estos datos son preliminares.

b. Estos son estudios exploratorios o de fase 2. Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que los números de sujetos son pequeños y las tasas de RVS pueden verse afectadas por la selección de pacientes. En el estudio ELECTRON (N = 11), la duración del tratamiento con peginterferón alfa osciló entre 4-12 semanas en combinación con sofosbuvir + ribavirina.

c. Todos los pacientes eran no cirróticos en estos dos estudios.

Tabla 23: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre estudios en la infección por el VHC de genotipos 4, 5 y 6

Población de pacientes (Número/nombre del estudio)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	97 % (34/35)
		Sin cirrosis	100 % (33/33)
		Cirrosis	50 % (1/2)

n = número de pacientes con respuesta de RVS12; N = número total de pacientes por grupo.

Pacientes con insuficiencia renal

El estudio 0154 fue un estudio clínico abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de 24 semanas de tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina en 20 pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 o 3 con insuficiencia renal grave que no requerían diálisis. Después del tratamiento con 200 mg o 400 mg de sofosbuvir en combinación con ribavirina, la tasa de RVS12 en pacientes con NT fue del 40 % y 60 %, respectivamente. También se analizaron en el Estudio 0154 la seguridad y la eficacia de 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en 18 pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 con insuficiencia renal grave que no requerían diálisis. En el momento basal, dos pacientes tenían cirrosis y la media de la TFGe era de 24,9 ml/min (intervalo: 9,0-39,6). Se logró RVS12 en el 100 % (18/18) de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir.

El estudio 4063 fue un estudio abierto para evaluar una combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir en 95 pacientes con infección por el VHC y NT que requerían diálisis. Las tasas de RVS para los grupos de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir a las 8, 12 y 24 semanas fueron del 93 % (42/45), 100 % (31/31) y 79 % (15/19), respectivamente. De los siete pacientes que no lograron RVS12, ninguno experimentó fracaso virológico o recaída.

El estudio 4062 fue un estudio abierto para evaluar una combinación de dosis fija de sofosbuvir y velpatasvir en 59 pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis. La tasa RVS fue del 95 % (56/59); de los tres pacientes que no lograron RVS12, uno había completado el tratamiento con sofosbuvir y velpatasvir y recayó.

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia de sofosbuvir en pacientes de 3 años de edad o mayores infectados por el VHC en un ensayo clínico abierto de fase 2 que incluyó a 106 pacientes con infección crónica por el VHC de genotipo 2 (n = 31) o genotipo 3 (n = 75). Los pacientes con infección por el VHC de genotipo 2 o 3 en el ensayo se trataron con sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas, respectivamente.

Pacientes de 12 a <18 años de edad:

Se evaluó sofosbuvir en 52 pacientes de 12 a <18 años con infección por el VHC de genotipo 2 (n = 13) o genotipo 3 (n = 39). La mediana de edad era de 15 años (intervalo: de 12 a 17); el 40 % de los pacientes eran mujeres; el 90 % eran blancos, el 4 % eran negros y el 2 % eran asiáticos; el 4 % eran hispanos/latinos; el peso medio era de 60,4 kg (intervalo: de 29,6 a 75,6 kg); el 17 % habían recibido tratamiento previo; el 65 % presentaban un nivel de ARN del VHC basal superior o igual a 800.000 UI/ml; y ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (69 %) se habían infectado por transmisión vertical.

La tasa global de RVS12 fue del 98 % (100 % [13/13] en los pacientes de genotipo 2 y del 97 % [38/39] en los pacientes de genotipo 3). Ningún paciente experimentó fracaso ni recaída virológicas durante el tratamiento; un paciente con infección por el VHC de genotipo 3 alcanzó una RVS4, pero no regresó a la visita de RVS12.

Pacientes de entre 6 y <12 años de edad:

Se evaluó sofosbuvir en 41 pacientes de 6 a <12 años con infección por el VHC de genotipo 2 (n = 13) o genotipo 3 (n = 28). La mediana de edad era de 9 años (intervalo: de 6 a 11); el 73 % de los pacientes eran mujeres; el 71 % eran blancos y el 20 % eran asiáticos; el 15 % eran hispanos/latinos; el peso medio era de 33,7 kg (intervalo: de 15,1 a 80,0 kg); el 98 % no habían recibido ningún tratamiento previo; el 46 % presentaban un nivel de ARN del VHC basal superior o igual a 800.000 UI/ml; y ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (98 %) se habían infectado por transmisión vertical.

La tasa de RVS12 fue del 100 % (100 % [13/13] en los pacientes de genotipo 2 y del 100 % [28/28] en los pacientes de genotipo 3). Ningún paciente experimentó fracaso ni recaída virológicas durante el tratamiento.

Pacientes de entre 3 y <6 años de edad:

Se evaluó sofosbuvir en 13 pacientes de 3 a <6 años con infección por el VHC de genotipo 2 (n = 5) o genotipo 3 (n = 8). La mediana de edad era de 4 años (intervalo: de 3 a 5); el 77 % de los pacientes eran mujeres; el 69 % eran blancos, el 8 % eran negros y el 8 % eran asiáticos; el 8 % eran hispanos/latinos; el peso medio era de 16,8 kg (intervalo: de 13,0 a 19,2 kg); el 100 % no habían recibido ningún tratamiento previo; el 23 % presentaban un nivel de ARN del VHC basal superior o igual a 800.000 UI/ml; y ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (85 %) se habían infectado por transmisión vertical.

La tasa global de RVS12 fue del 92 % (80 % [4/5] en los pacientes de genotipo 2 y del 100 % [8/8] en los pacientes de genotipo 3). Ningún paciente experimentó fracaso ni recaída virológicas durante el tratamiento; un paciente con infección por el VHC genotipo 2 interrumpió de forma anticipada el tratamiento del estudio después de tres días debido a un sabor anómalo de la medicación y no regresó para la semana 12 posterior al tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza ampliamente. El metabolito activo se forma en los hepatocitos y no se observa en el plasma. El principal metabolito (>90 %), GS-331007, es inactivo. Se forma a través de vías secuenciales y paralelas a la formación del metabolito activo.

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir y su principal metabolito circulante GS-331007 se han evaluado en sujetos adultos sanos y en pacientes con hepatitis C crónica. Tras la administración oral, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la concentración plasmática máxima se observó unas 0,5-2 horas después de la administración, independientemente de la dosis. La concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó de 2 a 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 (n = 986), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir y de GS-331007 en situación de equilibrio fue de 1.010 ng•h/ml y de 7.200 ng•h/ml, respectivamente. En comparación con los sujetos sanos (n = 284), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir y de GS-331007 fue un 57 % más alta y un 39 % más baja, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC.

Efectos de los alimentos

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de sofosbuvir con una comida estandarizada de alto contenido graso ralentizó la tasa de absorción de sofosbuvir. El grado de absorción del sofosbuvir aumentó aproximadamente 1,8 veces, con escaso efecto sobre la concentración máxima. La exposición a GS-331007 no se alteró en presencia de comida de alto contenido graso.

Distribución

Sofosbuvir no es un sustrato para los transportadores de captación hepáticos, polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 ó 1B3, ni para el transportador de cationes orgánicos (TCO) 1. Aunque sujeto a secreción tubular activa, GS-331007 no es un sustrato para los transportadores renales, incluido el transportador de aniones orgánicos (TAO) 1 ó 3, el TCO 2, la proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2, la gp- P, la BCRP ni el transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos gp-P, BCRP, PRMF 2, bomba exportadora de sales biliares (BESB), PTAO 1B1, PTAO 1B3 ni TCO 1. GS-331007 no es un inhibidor de TAO 1, TCO 2 ni EMFCT 1.

Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas (datos *ex vivo*) en aproximadamente un 85 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/ml y 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad ¹⁴C fue de aproximadamente 0,7.

Biotransformación

Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo de los nucleósidos farmacológicamente activo GS-461203. La vía de activación metabólica engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizado por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir y GS-331007 representaron aproximadamente el 4 % y >90 % de la exposición sistémica relacionada con el fármaco (suma del AUC ajustada por el peso molecular de sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente.

Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2,5 % en

orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Linealidad/No linealidad

La linealidad de la dosis de sofosbuvir y su principal metabolito, GS-331007, se evaluó en sujetos sanos en condiciones de ayuno. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo y raza

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas al sexo o la raza para sofosbuvir y GS-331007.

Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007. Los estudios clínicos con sofosbuvir incluyeron a 65 pacientes de edad igual o superior a 65 años. Las tasas de respuesta observadas en los pacientes mayores de 65 años fueron similares a las de los pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

Insuficiencia renal

En la Tabla 24 se muestra un resumen del efecto de diferentes grados de insuficiencia renal (IR) sobre las exposiciones a sofosbuvir y GS-331007 comparado con sujetos con función renal normal, como se describe en el texto a continuación.

Tabla 24: Efecto de diferentes grados de insuficiencia renal sobre las exposiciones (AUC) a sofosbuvir y GS-331007 comparado con sujetos con función renal normal

	Sujetos negativos para el VHC				Sujetos infectados por el VHC		
	IR leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m ²)	IR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	NT que precisa diálisis	IR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	NT que precisa diálisis	
				Administra do 1 h antes de la diálisis	Administ rado 1 h después de la diálisis		
Sofosbuvir	1,6 veces \uparrow	2,1 veces \uparrow	2,7 veces \uparrow	1,3 veces \uparrow	1,6 veces \uparrow	~2 veces \uparrow	1,9 veces \uparrow
GS-331007	1,6 veces \uparrow	1,9 veces \uparrow	5,5 veces \uparrow	≥ 10 veces \uparrow	≥ 20 veces \uparrow	~7 veces \uparrow	21 veces \uparrow

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes adultos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²), grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, en comparación con los pacientes adultos con función renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó un 18 % de la dosis de sofosbuvir administrada.

En pacientes adultos infectados por el VHC con insuficiencia renal grave tratados con 200 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) o con 400 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) durante

24 semanas o con 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) durante 12 semanas, las farmacocinéticas de sofosbuvir y GS-331007 fueron consistentes con lo observado en pacientes adultos negativos para el VHC y con insuficiencia renal grave.

Se estudió la farmacocinética de sofosbuvir y GS-331007 en pacientes adultos infectados por el VHC con NT que requerían diálisis tratados con ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) durante 8, 12 o 24 semanas o con sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) durante 12 semanas, y se compararon con los pacientes sin insuficiencia renal en los ensayos de fase 2/3 de ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del fármaco durante 7 días en pacientes adultos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC₀₋₂₄ de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos infectados por el VHC indicaron que la cirrosis no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Las exposiciones a sofosbuvir y GS-331007 en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores fueron similares a las de los adultos en los estudios de fases 2/3 tras la administración de sofosbuvir.

No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos <3 años de edad (ver sección 4.2).

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

La eficacia, en cuanto a respuesta virológica rápida, ha demostrado correlacionarse con la exposición a sofosbuvir así como a GS-331007. No obstante, ninguna de estas entidades ha demostrado ser un marcador indirecto general de eficacia (RVS12) a la dosis terapéutica de 400 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en la rata y en el perro, las dosis elevadas de la mezcla diastereomérica 1:1 causaron efectos adversos hepáticos (perro) y cardíacos (rata) y reacciones gastrointestinales (perro). En los estudios en roedores no se pudo detectar la exposición a sofosbuvir, probablemente debido a la elevada actividad de esterasa; no obstante, la exposición al metabolito principal GS-331007 a la dosis adversa fue 29 veces (rata) y 123 veces (perro) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de toxicidad crónica a exposiciones 9 veces (rata) y 27 veces (perro) más altas que la exposición clínica.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*.

Los estudios de carcinogénesis en ratones y ratas no indican ningún potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado a dosis de hasta 600 mg/kg/día a ratones y 750 mg/kg/día a ratas. La exposición a GS-331007 en estos estudios fue hasta 30 veces (ratón) y 15 veces (rata) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad fetoembrionaria ni la fertilidad en la rata y no fue teratógeno en los estudios de desarrollo en rata y conejo. No se notificaron efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en ratas. En los estudios en

conejos, la exposición a sofosbuvir fue 9 veces la exposición clínica esperada. En los estudios en ratas no se pudo determinar la exposición a sofosbuvir, pero los márgenes de exposición basados en el principal metabolito humano oscilaron entre 8 y 28 veces más altos que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

El material derivado de sofosbuvir se transfirió a través de la placenta en las ratas gestantes y a la leche en las ratas lactantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del gránulo

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropil celulosa
Sílice coloidal anhidro
Estearil fumarato sódico

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Macrogol 400
Copolímero de aminometacrilato
Talco
Ácido esteárico
Lauril sulfato sódico
Sílice coloidal anhidro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sovaldi gránulos orales, 150 mg y 200 mg, se presenta en sobres con película de poliéster/aluminio/polietileno en cajas. Cada caja contiene 28 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/894/004
EU/1/13/894/005

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

Fecha de la primera autorización: 16/enero/2014
Fecha de la última renovación: 17/septiembre/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2021

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