

**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 400 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color amarillo y forma de cápsula, con unas dimensiones de 20 mm x 9 mm y con "GSI" grabado por un lado y "7977" por el otro.

## **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 adultos y en adolescentes de 12 a <18 años de edad (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para conocer la actividad específica de los genotipos 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 debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada es de un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos (ver sección 5.2).

Sovaldi se debe usar 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 tratados con la terapia combinada con Sovaldi**

Población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 ó 6	Sovaldi + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirina Solo para uso en pacientes que no son candidatos o no toleran el tratamiento con peginterferón alfa (ver sección 4.4)	24 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 semanas <sup>b</sup>
Pacientes con HCC de genotipo 3	Sovaldi + ribavirina + peginterferón alfa	12 semanas <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirina	24 semanas
Pacientes con HCC en espera de trasplante hepático	Sovaldi + ribavirina	Hasta el trasplante hepático <sup>c</sup>

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

*a. 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).*

*b. 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).*

*c. Ver "Poblaciones especiales de pacientes. Pacientes en espera de trasplante hepático" más adelante.*

La dosis de ribavirina, cuando se utiliza en combinación con Sovaldi, se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) y por vía oral, dividida en dos tomas 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 potencialmente relacionada con este medicamento, la dosis de peginterferón alfa debe reducirse o interrumpirse. Consultar la Ficha Técnica de peginterferón para obtener información adicional sobre cómo reducir o interrumpir la dosis de peginterferón alfa.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina debe modificarse o interrumpirse, si es pertinente, hasta que la reacción adversa ceda o disminuya su gravedad. En la Tabla 2 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 2: 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 $\geq 2$ 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).

*Adolescentes (de 12 a 18 años)*

La dosis recomendada de Sovaldi es de un comprimido una vez al día, acompañado de alimentos (ver sección 5.2).

Sovaldi se debe utilizar en combinación con otros medicamentos. No se recomienda la monoterapia con Sovaldi. La pauta de tratamiento y las duraciones recomendadas para la terapia combinada con Sovaldi se facilitan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

**Tabla 3: Pauta de tratamiento y duraciones recomendadas para adolescentes de 12 a <18 años tratados con Sovaldi**

Población de pacientes*	Tratamiento y duración
Pacientes con genotipo 2 CHC	Sovaldi + ribavirina <sup>a</sup> durante 12 semanas <sup>b</sup>
Pacientes con genotipo 3 CHC	Sovaldi + ribavirina <sup>a</sup> durante 24 semanas

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

- a. Ver la tabla 4 para conocer las recomendaciones de dosis de ribavirina basada en el peso
- b. 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).

**Tabla 4: Dosificación recomendada para ribavirina en terapia combinada con Sovaldi en adolescentes de entre 12 y <18 años**

Peso corporal en kg (lbs)	Dosis diaria de RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/día
47-49 (103-108)	600 mg/día
50-65 (110-143)	800 mg/día
66-80 (145-176)	1.000 mg/día
>81 (178)	1.200 mg/día

\* La dosis diaria de ribavirina se basa en el peso y se administra por vía oral dividida en dos tomas con alimentos.

*Modificación de la dosis en adolescentes*

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 en adultos y adolescentes*

Si los otros medicamentos utilizados en combinación con Sovaldi se suspenden permanentemente, Sovaldi también debe suspenderse (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 un comprimido 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 indica 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 el comprimido 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. No se ha establecido la seguridad ni la dosis adecuada de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis (ver sección 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 debe basarse en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en concreto (ver sección 5.1).

##### *Pacientes receptores de trasplante hepático*

En los pacientes receptores de trasplante hepático, se recomienda la administración de Sovaldi en combinación con ribavirina durante 24 semanas. 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*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sovaldi en niños y adolescentes <12 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero. El comprimido recubierto con película no debe masticarse ni machacarse, debido al sabor amargo del principio activo. El comprimido se debe tomar acompañado de alimentos (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 en el intestino (rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). 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 debe prescribirse 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 debe suspenderse (ver sección 4.2). Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos prescritos concomitantemente antes de iniciar el tratamiento con Sovaldi.

#### Bradicardia grave y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Sovaldi cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos. Los pacientes que además toman betabloqueantes, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener un riesgo mayor de bradicardia sintomática con la administración conjunta de amiodarona.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Sovaldi. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente 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 Sovaldi en combinación con amiodarona, con o sin otros medicamentos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

#### 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 ensayo 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 ensayos 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 glucoproteína P

Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina y modafinilo) 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

No se ha evaluado la seguridad de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o NT que precisa hemodiálisis. Además, no se ha establecido la dosis adecuada. 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).

## Coinfección por 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.

### **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 ensayos de farmacología clínica, tanto sofosbuvir como GS-331007 se monitorizaron con fines de análisis farmacocinéticos.

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos glucoproteína 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 glucoproteína P en el intestino (rifampicina, rifabutin, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) 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 glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina y modafinilo) 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 glucoproteína 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 glucoproteína P o de la BCRP. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de la glucoproteína 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
<b>ANALÉPTICOS</b>		
Modafinilo	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	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.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	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).
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
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.
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, potentes inductores de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).
Oxcarbacepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	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).
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina <sup>f</sup> (600 mg en dosis única)	Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C <sub>min</sub> (ND/NP)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C <sub>min</sub> (ND/NP)	Sovaldi está contraindicado con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi está contraindicado con rifabutina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).  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.
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi está contraindicado con hierba de San Juan, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC</b>		
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.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona <sup>f</sup> (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])	<i>R-metadona</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77, 1,14)  <i>S- metadona</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74, 1,22)  <i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,95 <sup>c</sup> (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 <sup>c</sup> (1,00, 1,69) C <sub>min</sub> (ND/NP)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,73 <sup>c</sup> (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 <sup>c</sup> (0,89, 1,22) C <sub>min</sub> (ND/NP)	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de metadona cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina <sup>e</sup> (600 mg en dosis única)	<i>Ciclosporina</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C <sub>min</sub> (ND/NP)  <i>Sofosbuvir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C <sub>min</sub> (ND/NP)  <i>GS-331007</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C <sub>min</sub> (ND/NP)	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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Tacrolimús <sup>e</sup> (5 mg en dosis única)	<p><i>Tacrolimús</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C<sub>min</sub> (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.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>		
Efavirenz <sup>f</sup> (600 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93, 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de efavirenz cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Emtricitabina <sup>f</sup> (200 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p><i>Emtricitabina</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de emtricitabina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Tenofovir disoproxilo <sup>f</sup> (245 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91, 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tenofovir disoproxilo cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

<b>Medicamento por áreas terapéuticas</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi</b>
Rilpivirina <sup>f</sup> (25 mg una vez al día)	<p><i>Rilpivirina</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,97, 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,94, 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,21 (0,90, 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,27) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,04) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de rilpivirina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>		
Darunavir potenciado con ritonavir <sup>f</sup> (800/100 mg una vez al día)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C<sub>min</sub> (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.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>		
Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg dos veces al día)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de raltegravir 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 <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato/etinilestradiol	<p><i>Norgestromina</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p> <p><i>Etinilestradiol</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C<sub>min</sub> (ND/NP)</p>	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.

a. 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.

b. Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.

c. Comparación basada en un control histórico.

d. Administrado en forma de Atripla.

e. Límite de bioequivalencia 80 %-125 %.

f. 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, debe obrarse 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 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. Debe informarse 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 ensayos 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 <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + 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
Frecuentes		pérdida de peso
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Muy frecuentes	insomnio	insomnio
Frecuentes	depresión	depresión, ansiedad, agitación

<b>Frecuencia</b>	<b>SOF<sup>a</sup> + RBV<sup>b</sup></b>	<b>SOF + PEG<sup>c</sup> + RBV</b>
<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 hepatobiliares:</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.

## 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).

### 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 ensayos 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 ensayos clínicos de fase 3 (ver sección 5.1).

#### *Pacientes 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 ensayos clínicos de fase 3 (ver sección 5.1). En el ensayo 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 adolescentes de 12 a <18 años se basan en los datos de 50 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. Las reacciones adversas observadas eran consistentes con las observadas en los estudios clínicos de Sovaldi más ribavirina en adultos (ver la Tabla 6).

### *Trastornos cutáneos*

Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson.

### 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 nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

## **4.9 Sobredosis**

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única supraterapéutica de 1.200 mg administrada a 59 sujetos sanos. En ese ensayo no se observaron efectos secundarios 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 pangenotípico 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 puede ser incorporado 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 % (CI<sub>50</sub>) 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 (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> de sofosbuvir frente a replicones quiméricos 1b de los genotipos 2b, 5a ó 6a capaces de codificar la NS5B fueron de 0,014 a 0,015 µM. La CE<sub>50</sub> media



± DE de sofosbuvir frente a replicones quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de  $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$  para el genotipo 1a (n = 67), de  $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$  para el genotipo 1b (n = 29), de  $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$  para el genotipo 2 (n = 15) y de  $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$  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 ensayos clínicos - Adultos*

En un análisis combinado de 991 pacientes que en los ensayos 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 ensayo 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 ensayo 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  $CE_{50}$  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 ensayos 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 ensayos 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*

Se obtuvieron las secuencias NS5B basales de 47 pacientes en el estudio de fase 2. De entre estos, se encontró un paciente que presentaba una sustitución RAV de NS5B (F289L). Este paciente alcanzó una RVS12.

## 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 ensayos de fase 3 en un total de 1.568 pacientes adultos con hepatitis C crónica de genotipos 1 a 6. Se realizó un ensayo 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 de 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 ensayos 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 ensayo 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 ensayos 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 (LIdC) 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 ensayos y se definió como niveles de ARN del VHC inferiores al LIdC a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12).

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

*Pacientes adultos sin ningún tratamiento previo: NEUTRINO (ensayo 110)*

NEUTRINO fue un ensayo 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/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 56 kg/m<sup>2</sup>); el 78 % presentaban un ARN del VHC basal mayor que 6 log<sub>10</sub> 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 ensayo NEUTRINO**

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

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., perdidos para el seguimiento).

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

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

	<b>SOF + PEG + RBV 12 semanas (n = 327)</b>
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 ensayo alcanzaron una RVS12.

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

*Adultos sin ningún tratamiento previo: FISSION (ensayo 1231)*

FISSION fue un ensayo 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 log<sub>10</sub> UI/ml frente a ≥6 log<sub>10</sub> 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/m<sup>2</sup> (intervalo: 17 a 52 kg/m<sup>2</sup>); el 57 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log<sub>10</sub> 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 ensayo FISSION**

	<b>SOF + RBV 12 semanas (n = 256)<sup>a</sup></b>	<b>PEG + RBV 24 semanas (n = 243)</b>
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 <sup>b</sup>	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Otros <sup>c</sup>	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 <LIDC 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., perdidos para el 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 ensayo 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 ensayo FISSION**

	Genotipo 2		Genotipo 3	
	SOF + RBV 12 semanas (n = 73) <sup>a</sup>	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 (ensayo 107)*

POSITRON fue un ensayo 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/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 53 kg/m<sup>2</sup>); el 70 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log<sub>10</sub> 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 ensayo 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 <sup>a</sup>	20 % (42/205)	0/0
Otros <sup>b</sup>	2 % (4/207)	3 % (2/71)

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., perdidos para el 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 ensayo 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 (ensayo 108)*

FUSION fue un ensayo 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/m<sup>2</sup> (intervalo: 19 a 44 kg/m<sup>2</sup>); el 73 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log<sub>10</sub> 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 ensayo FUSION**

	SOF + RBV 12 semanas (n = 103) <sup>a</sup>	SOF + RBV 16 semanas (n = 98) <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Otros <sup>c</sup>	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., perdidos para el 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 ensayo 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)
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 (ensayo 133)*

VALENCE fue un ensayo 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 ensayo se diseñó como una comparación directa entre sofosbuvir y ribavirina frente a placebo durante 12 semanas. No obstante, basándose en los datos emergentes, el ensayo 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/m<sup>2</sup> (intervalo: 17 a 44 kg/m<sup>2</sup>); el nivel medio basal de ARN del VHC era de 6,4 log<sub>10</sub> 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 ensayo VALENCE**

	<b>Genotipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)</b>	<b>Genotipo 3 SOF+RBV 12 semanas (n = 11)</b>	<b>Genotipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)</b>
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 <sup>a</sup>	7 % (5/73)	55 % (6/11)	14 % (34/249)
Otros <sup>b</sup>	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., perdidos para el 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 ensayo VALENCE**

	<b>Genotipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)</b>	<b>Genotipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)</b>
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 (ensayo 123)*

Sofosbuvir se examinó en un ensayo 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/mm<sup>3</sup> o presentaban un VIH-1 virológicamente suprimido con un recuento de células CD4+ >200 células/mm<sup>3</sup>. El 95 % de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral en el momento de su inscripción. 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 ensayo PHOTON-1**

	<b>Genotipo 2/3 sin ningún tratamiento previo SOF+RBV 12 semanas (n = 68)</b>	<b>Genotipo 2/3 con tratamientos previos SOF+RBV 24 semanas (n = 28)</b>	<b>Genotipo 1 sin ningún tratamiento previo SOF+RBV 24 semanas (n = 114)</b>
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 <sup>a</sup>	18 % (12/67)	7 % (2/28)	22 % (25/113)
Otros <sup>b</sup>	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., perdidos para el 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 ensayo PHOTON-1**

	<b>VHC de genotipo 2</b>		<b>VHC de genotipo 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 semanas ST (n = 26)</b>	<b>SOF+RBV 24 semanas CT (n = 15)</b>	<b>SOF+RBV 12 semanas ST (n = 42)</b>	<b>SOF+RBV 24 semanas CT (n = 13)</b>
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: ensayo 2025*

Sofosbuvir se examinó en pacientes infectados por el VHC antes de someterse a un trasplante hepático en un ensayo 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 ensayo 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 cumplieran 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**

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

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

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 - Ensayo 0126*

Se estudió Sofosbuvir se en un ensayo 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  $\geq 18$  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  $\geq 12$  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  $\geq 75$  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 ensayos

En las siguientes tablas (Tabla 20 a Tabla 23) se presentan datos de los ensayos 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 ensayos en la infección por el VHC de genotipo 1**

<b>Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)</b>	<b>Pauta/duración</b>	<b>Subgrupo</b>	<b>Tasa de RVS12 % (n/N)</b>
Sin ningún tratamiento previo <sup>a</sup> (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)



Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo y 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 <sup>b</sup> y 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>c</sup>	65 % (104/159)
		Genotipo 1a <sup>c</sup>	69 % (84/121)
		Genotipo 1b <sup>c</sup>	53 % (20/38)
		Sin cirrosis <sup>c</sup>	68 % (100/148)
		Cirrosis <sup>c</sup>	36 % (4/11)

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

a. 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).

b. Estos son ensayos 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.

c. Datos resumidos de ambos ensayos.

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

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	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 candidatas 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 <sup>a</sup>	93 % (14/15)
		Sin cirrosis <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Cirrosis <sup>a</sup>	100 % (2/2)
Sin ningún tratamiento previo (ELECTRON <sup>b</sup> y PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global <sup>c</sup>	96 % (25/26)
Con tratamientos previos (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	96 % (22/23)
		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 ensayos 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 ensayo 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 ensayos.

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

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	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)
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 <sup>a</sup>	92 % (12/13)
		Sin cirrosis <sup>a</sup>	100 % (8/8)
		Cirrosis <sup>a</sup>	80 % (4/5)
Sin ningún tratamiento previo (ELECTRON <sup>b</sup> y PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global <sup>c</sup>	97 % (38/39)
Con tratamientos previos (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	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 ensayos 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 ensayo 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 ensayos.

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

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	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 <sup>o</sup>	50 % (1/2)

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

#### *Población pediátrica*

Se evaluó la eficacia de sofosbuvir en pacientes de 12 a <18 años infectados por el VHC en un ensayo clínico abierto de fase 2 que incluyó a 50 pacientes con infección crónica por el VHC de genotipo 2

(n = 13) o genotipo 3 (n = 37). 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.

De los 50 pacientes tratados, la mediana de edad era de 15 años (intervalo: de 12 a 17); el 42 % de los pacientes eran mujeres; el 90 % eran de raza blanca, el 4 % eran negros y el 2 % eran asiáticos; el 4 % eran hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 22 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: de 16 a 32 kg/m<sup>2</sup>); el 18 % ya habían recibido tratamientos previos; el 66 % presentaban un nivel de ARN del VHC basal superior o igual a 800.000 UI/ml; el 74 % de los pacientes presentaban alelos IL28B no CC (CT o TT); y ningún paciente presentaba cirrosis conocida. La mayoría de pacientes (69 %) se habían infectado por transmisión vertical.

La tasa de RVS12 fue del 100 % (13/13) en los pacientes de genotipo 2 y del 97 % (36/37) 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.

## 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 AUC<sub>0-24</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> 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 como consecuencia de la 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 glucoproteína 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 glucoproteína 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 [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad <sup>14</sup>C 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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 la depuración 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 ensayos 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*

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 50$  y  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (TFGe  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los pacientes con NT, en comparación

con los pacientes con función renal normal, el  $AUC_{0-inf}$  de sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. No se pudo determinar con fiabilidad el  $AUC_{0-inf}$  de GS-331007 en los pacientes con NT. No obstante, los datos indican una exposición al menos 10 y 20 veces mayor a GS-331007 en la NT en comparación con los pacientes normales cuando Sovaldi se administró 1 hora antes ó 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente.

La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS-331007. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis eliminó aproximadamente el 18 % de la dosis administrada. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia renal grave o NT (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 infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el  $AUC_{0-24}$  de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el  $AUC_{0-24}$  de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes 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 adolescentes de 12 a <18 años fueron similares a las de los adultos en los estudios de fases 2/3 tras la administración de sofosbuvir (400 mg). No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos <12 años.

#### 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 dos 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 cardiacos (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 cardiacos 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 teratogénico 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 comprimido

Manitol (E421)  
Celulosa microcristalina (E460[i])  
Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal anhidro (E551)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

6 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

Están disponibles los siguientes tamaños de envases: envase de 1 frasco de 28 comprimidos recubiertos con película y envase de 84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **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/1/13/894/001  
EU/1/13/894/002

**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**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



## A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de evaluar la reaparición del carcinoma hepatocelular asociado con Sovaldi, el TAC realizará y presentará los resultados de un estudio prospectivo de seguridad, utilizando datos obtenidos de una cohorte de un grupo de pacientes bien definido, sobre la base de un protocolo acordado. El informe final del estudio se presentará el:	2T de 2021

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETADO DEL FRASCO Y LA CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película  
sofosbuvir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos recubiertos con película.  
84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/894/001 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/894/002 84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Sovaldi [Embalaje exterior solamente]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película sofosbuvir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Sovaldi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sovaldi
3. Cómo tomar Sovaldi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sovaldi
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Sovaldi y para qué se utiliza

Sovaldi contiene el principio activo sofosbuvir, que se administra para tratar la infección por el virus de la hepatitis C en adultos y adolescentes desde los 12 años hasta la edad de 18 años.

La hepatitis C es una infección viral del hígado. Este medicamento actúa reduciendo la cantidad de virus de la hepatitis C en el organismo y eliminando el virus de la sangre tras cierto tiempo.

Sovaldi se toma siempre con otros medicamentos para tratar la hepatitis C. No actúa solo. Se toma frecuentemente con:

- Ribavirina, o
- Peginterferón alfa y ribavirina

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con Sovaldi. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sovaldi

##### No tome Sovaldi

- Si es alérgico a sofosbuvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).

→Si este es su caso, informe a su médico inmediatamente.

- **Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **Rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis);
  - **Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión);
  - **Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).

### **Advertencias y precauciones**

Sovaldi se toma siempre con otros medicamentos para tratar la hepatitis C (ver sección 1 más arriba). Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento si:

- Toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).
- Tiene problemas hepáticos distintos de la hepatitis C, p. ej. si está a la espera de un trasplante hepático.
- Padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
- Padece problemas renales. Hable con su médico o farmacéutico si padece problemas renales graves o si está en tratamiento con diálisis renal, ya que no se han estudiado por completo los efectos de Sovaldi en los pacientes con problemas renales graves.
- Padece diabetes. Tras comenzar con Sovaldi puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su medicación antidiabética. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Sovaldi, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

**Consulte inmediatamente a su médico** si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento o empeoramiento de la falta de aliento que ya tuviera usted
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimientos

### **Análisis de sangre**

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Sovaldi. Esto permitirá a su médico:

- Decidir qué otros medicamentos debe tomar con Sovaldi y durante cuánto tiempo.
- Confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

### **Niños y adolescentes**

**No** dé este medicamento a niños menores de 12 años. No se ha estudiado todavía el uso de Sovaldi en niños menores de 12 años.

### **Otros medicamentos y Sovaldi**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

Su función hepática puede cambiar con el tratamiento para la hepatitis C y, por lo tanto, puede afectar a otros medicamentos (p. ej., medicamentos utilizados para inhibir su sistema inmunitario, etc.). Es posible que su médico deba vigilar estrechamente estos otros medicamentos que está tomando y hacer ajustes después de comenzar el tratamiento con Sovaldi.



Consulte a su médico acerca de tomar Sovaldi si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Oxcarbazepina (un medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis);
- Modafinilo (un medicamento para tratar a personas que padecen narcolepsia y que les ayuda a mantenerse despiertos).
- Rifapentina (un medicamento utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis);

Esto se debe a que pueden hacer que Sovaldi funcione peor.

**Informe a su médico** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Amiodarona, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular.

Si tiene dudas sobre qué medicamentos se pueden tomar con Sovaldi, hable con su médico o farmacéutico.

### **Embarazo y anticoncepción**

Se debe evitar el embarazo debido al uso de Sovaldi junto con ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por tanto, usted y su pareja deben tomar precauciones especiales en la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca un embarazo.

- Sovaldi se usa frecuentemente junto con ribavirina. Ribavirina puede causar daños al feto. Por ello, es muy importante que usted (o su pareja) **no se quede embarazada** durante este tratamiento.
- Usted o su pareja deben usar un método eficaz de control del embarazo **durante el tratamiento y después del mismo**. Es muy importante que lea la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina muy detenidamente. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted.
- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con Sovaldi o en los meses posteriores, debe **ponerse en contacto con su médico inmediatamente**.

### **Lactancia**

**No debe dar el pecho durante el tratamiento con Sovaldi.** Se desconoce si sofosbuvir, el principio activo de Sovaldi, pasa a la leche materna humana.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes refirieron cansancio, mareo, visión borrosa y reducción de la atención cuando tomaron Sovaldi junto con otros medicamentos para tratar la infección de hepatitis C. Si nota cualquiera de estos efectos adversos, no conduzca ni use ninguna herramienta o máquina.

## **3. Cómo tomar Sovaldi**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada es **un comprimido (400 mg) una vez al día**, acompañado de alimentos. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar Sovaldi.

Trague el comprimido entero. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo. Informe a su médico o farmacéutico si tiene problemas para tragar los comprimidos.

Sovaldi se debe tomar siempre en combinación con otros medicamentos utilizados contra la hepatitis C.

Si vomita en **menos de 2 horas** después de tomar Sovaldi, tome otro comprimido. Si vomita tras **más de 2 horas** después de tomarlo, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado de forma regular.

### **Si toma más Sovaldi del que debe**

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, debe ponerse en contacto con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Tenga consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

### **Si olvidó tomar Sovaldi**

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis:

- **Y se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma Sovaldi habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Y se da cuenta tras 18 horas o más** desde el momento en que toma Sovaldi habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis en un corto intervalo de tiempo).

### **No interrumpa el tratamiento con Sovaldi**

**No interrumpa el tratamiento con este medicamento** a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que los medicamentos se encuentren en las condiciones óptimas para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando tome Sovaldi en combinación con amiodarona (un medicamento utilizado para problemas de corazón), usted puede sufrir uno o más de los siguientes efectos adversos:

- Ritmo cardíaco lento o irregular, o problemas con el ritmo cardíaco.
- Falta de aliento o empeoramiento de la falta de aliento que ya tuviera usted.

Informe a su médico o farmacéutico si percibe alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento.

Cuando tome Sovaldi con ribavirina o con peginterferón alfa junto con ribavirina, puede sufrir uno o más de los siguientes efectos adversos:

### **Efectos adversos muy frecuentes**

*(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- fiebre, escalofríos, síntomas pseudogripales
- diarrea, náuseas, vómitos
- problemas para dormir (insomnio)
- cansancio e irritabilidad
- dolor de cabeza
- erupción, picor en la piel
- pérdida de apetito
- sensación de mareo
- dolores musculares, dolor en las articulaciones
- falta de aliento, tos

*Los análisis de sangre también pueden mostrar:*

- disminución del recuento de glóbulos rojos en la sangre (anemia); entre sus signos se pueden encontrar cansancio, dolores de cabeza, falta de aliento con los esfuerzos

- disminución del recuento de glóbulos blancos en la sangre (neutropenia); entre sus signos se pueden encontrar contraer más infecciones de lo habitual, incluidos fiebre y escalofríos, o dolor de garganta o úlceras en la boca
- disminución del recuento de plaquetas en la sangre
- cambios en el hígado (como muestra el aumento de la cantidad de una sustancia llamada bilirrubina en la sangre)

### **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- cambios del estado de ánimo, depresión, ansiedad y agitación
- visión borrosa
- dolores de cabeza intensos (migraña), pérdida de la memoria, pérdida de la concentración
- pérdida de peso
- falta de aliento con los esfuerzos
- molestias abdominales, estreñimiento, sequedad de boca, indigestión, reflujo ácido
- caída y adelgazamiento del cabello
- sequedad de la piel
- dolor de espalda, espasmos musculares
- dolor en el pecho, debilidad
- resfriados (nasofaringitis)

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento con sofosbuvir:

No se conoce la frecuencia de los siguientes efectos adversos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Erupción generalizada grave con descamación de la piel que puede ir acompañada de fiebre, síntomas pseudogripales, ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales (síndrome de Stevens-Johnson).

**→Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Sovaldi**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Sovaldi

- **El principio activo es sofosbuvir.** Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.
- **Los demás componentes son:**  
*Núcleo del comprimido:*  
Manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.  
  
*Cubierta pelicular:*  
Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color amarillo y forma de cápsula, con "GSI" grabado por un lado y "7977" por el otro.

Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice (producto secante) que debe guardarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está envasado en un sobre o depósito aparte y no debe tragarse.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases: cajas exteriores con 1 frasco de 28 comprimidos recubiertos con película y 84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

### Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para sofosbuvir, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Se ha observado una disminución en las concentraciones de terapia inmunosupresora que requieren una modificación de la dosis durante el curso del tratamiento de la hepatitis C en pacientes que toman tacrolimús, como inmunosupresor, y antivirales de acción directa, como sofosbuvir. En base al perfil de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos inmunosupresores y sofosbuvir, no se espera una interacción farmacocinética significativa entre estos agentes, como se refleja en la ficha técnica actual de Sovaldi. Sin embargo, la respuesta inflamatoria sostenida asociada con la infección por hepatitis C puede llevar a una regulación a la baja de ciertas enzimas metabolizadoras de fármacos, incluida la CYP3A. El inicio de la terapia basada en antivirales de acción directa conduce a una rápida eliminación viral, a la normalización de las pruebas de función hepática y a una reducción de la inflamación, lo que conduce a un metabolismo mejorado de los sustratos de CYP3A, como el tacrolimús. Debido al estrecho índice terapéutico de tacrolimús, debe llevarse a cabo un control clínico adecuado y el manejo de la inmunosupresión con tacrolimús u otros fármacos que se metabolizan en el hígado con un margen terapéutico estrecho.

La información del producto no hace recomendaciones específicas para el ajuste de la dosis de los agentes inmunosupresores al inicio de la administración conjunta, pero los prescriptores deben ser conscientes del impacto potencial de la terapia antiviral de acción directa en los niveles de medicamentos inmunosupresores (y otros medicamentos metabolizados en el hígado) durante terapia, para que estén más alerta sobre la posible necesidad de ajuste de la dosis.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para sofosbuvir, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) sofosbuvir no se modifica siempre que se apliquen los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.