

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película amarelo, em forma de cápsula, com dimensões de 20 mm x 9 mm, gravado num lado com “GSI” e no outro lado com “7977”.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Sovaldi é indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em adultos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Em relação à atividade específica contra os genótipos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.4. e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Sovaldi deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com HCC.

#### Posologia

A dose recomendada é de um comprimido de 400 mg, tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2).

Sovaldi deve ser utilizado em associação com outros medicamentos. A monoterapia com Sovaldi não é recomendada (ver secção 5.1). Consulte também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos que são utilizados em associação com Sovaldi. O(s) medicamento(s) coadministrado(s) e a duração do tratamento recomendados para a terapêutica de associação com Sovaldi estão indicados na Tabela 1.

**Tabela 1: Medicamento(s) coadministrado(s) e duração do tratamento recomendados para a terapêutica de associação com Sovaldi**

População de doentes*	Tratamento	Duração
Doentes com HCC de genótipo 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirina + peginterferão alfa	12 semanas <sup>a, b</sup>
	Sovaldi + ribavirina Apenas para utilização em doentes não elegíveis para o tratamento com peginterferão alfa ou intolerantes ao peginterferão alfa (ver secção 4.4)	24 semanas
Doentes com HCC de genótipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 semanas <sup>b</sup>
Doentes com HCC de genótipo 3	Sovaldi + ribavirina + peginterferão alfa	12 semanas <sup>b</sup>
	Sovaldi + ribavirina	24 semanas
Doentes com HCC em lista de espera para transplantação hepática	Sovaldi + ribavirina	Até à transplantação hepática <sup>c</sup>

\* Inclui doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

*a. Em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, anteriormente tratados, não existem dados com a associação de Sovaldi, ribavirina e peginterferão alfa (ver secção 4.4).*

*b. Deve considerar-se a possibilidade de prolongar a duração da terapêutica para além de 12 semanas e até 24 semanas, especialmente nos subgrupos que têm um ou mais fatores historicamente associados a taxas mais baixas de resposta a terapêuticas à base de interferão (p. ex., fibrose/cirrose avançada, concentrações virais iniciais elevadas, raça negra, genótipo IL28B não CC, resposta anterior nula à terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina).*

*c. Ver abaixo Populações especiais de doentes – Doentes em lista de espera para transplantação hepática.*

A dose de ribavirina, quando administrada em associação com Sovaldi, é baseada no peso (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg) e é administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos.

No que diz respeito à coadministração com outros antivirais de ação direta contra o VHC, ver secção 4.4.

#### *Modificação da dose*

A diminuição da dose de Sovaldi não é recomendada.

Se o sofosbuvir for utilizado em associação com o peginterferão alfa e um doente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada com este medicamento, a dose de peginterferão alfa deve ser diminuída ou descontinuada. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa para obter informações adicionais sobre como diminuir e/ou descontinuar a dose de peginterferão alfa.

Se um doente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada com a ribavirina, a dose de ribavirina deve ser modificada ou descontinuada, se apropriado, até a reação adversa abrandar ou diminuir em gravidade. A Tabela 2 apresenta as recomendações para modificações e descontinuação da dose com base na concentração da hemoglobina e estado cardíaco do doente.

**Tabela 2: Recomendações para modificação da dose de ribavirina para coadministração com Sovaldi**

Valores laboratoriais	Diminuir a dose de ribavirina para 600 mg/dia se:	Descontinuar a ribavirina se:
Hemoglobina em indivíduos sem doença cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina em indivíduos com antecedentes de doença cardíaca estável	Diminuição da hemoglobina $\geq 2$ g/dl durante qualquer período de tratamento de 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas numa dose reduzida

Depois da ribavirina ter sido interrompida devido a uma anomalia laboratorial ou manifestação clínica, poderá ser feita uma tentativa de reiniciar a ribavirina na dose de 600 mg por dia e aumentar subsequentemente a dose para 800 mg por dia. Contudo, não se recomenda que a ribavirina seja aumentada para a dose inicialmente atribuída (1.000 mg a 1.200 mg por dia).

#### *Descontinuação da administração*

Se os outros medicamentos utilizados em associação com Sovaldi forem permanentemente descontinuados, Sovaldi também deverá ser descontinuado (ver secção 4.4).

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não se justificam ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos de Sovaldi em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança e a dose adequada de Sovaldi não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal grave (velocidade de filtração glomerular estimada [VFG<sub>e</sub>] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou com doença renal terminal necessitando de hemodiálise (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos de Sovaldi em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de Sovaldi não foram estabelecidas em doentes com cirrose descompensada.

##### *Doentes em lista de espera para transplantação hepática*

A duração da administração de Sovaldi em doentes em lista de espera para transplantação hepática deve ser orientada pela avaliação dos benefícios e riscos potenciais para cada doente em individual (ver secção 5.1).

##### *Recetores de transplante hepático*

Sovaldi em associação com a ribavirina é recomendado durante 24 semanas em recetores de transplante hepático. Recomenda-se uma dose inicial de ribavirina de 400 mg, administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos. Se a dose inicial de ribavirina for bem tolerada, a dose pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 1.000-1.200 mg por dia (1.000 mg em doentes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em doentes com um peso  $\geq 75$  kg). Se a dose inicial de ribavirina não for bem tolerada, a dose deve ser reduzida conforme clinicamente indicado, com base nos níveis de hemoglobina (ver secção 5.1).

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Sovaldi em crianças e adolescentes com < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

O comprimido revestido por película é para via oral. Os doentes devem ser informados que têm de engolir os comprimidos inteiros. O comprimido revestido por película não deve ser mastigado ou esmagado, devido ao sabor amargo da substância ativa. O comprimido deve ser tomado com alimentos (ver secção 5.2).

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 2 horas após a administração da dose, deve tomar-se um comprimido adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 2 horas após a administração da dose, não é necessária uma dose adicional. Estas recomendações baseiam-se na cinética da absorção do sofosbuvir e do GS-331007, sugerindo que a maior parte da dose é absorvida no período de 2 horas após a sua administração.

Se houver omissão de uma dose e isto acontecer no período de 18 horas após a hora normal, os doentes devem ser instruídos a tomarem o comprimido assim que possível e os doentes devem então tomar a dose seguinte à hora habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os doentes devem ser instruídos a esperarem e tomarem a dose seguinte à hora habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem uma dose a dobrar.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### Utilização com indutores potentes da P-gp

Medicamentos que são indutores potentes da glicoproteína P (P-gp) no intestino (rifampicina, rifabutina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína). A coadministração irá diminuir significativamente a concentração plasmática de sofosbuvir podendo resultar na perda de eficácia de Sovaldi (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Gerais

Sovaldi não é recomendado para administração como monoterapia e deve ser prescrito em associação com outros medicamentos para o tratamento da infeção hepatite C. Se os outros medicamentos utilizados em associação com Sovaldi forem permanentemente descontinuados, Sovaldi também deverá ser descontinuado (ver secção 4.2). Consultar o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos prescritos concomitantemente antes de iniciar a terapêutica com Sovaldi.

#### Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir é utilizado em associação com outros antivirais de ação direta (AAD, incluindo daclatasvir, simeprevir e ledipasvir) e amiodarona concomitantemente, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido.

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com AAD. Os casos são potencialmente fatais. Por conseguinte, a amiodarona só deve ser utilizada em doentes a tomarem Sovaldi e outro AAD quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados. Os doentes que também tomam bloqueadores beta ou com comorbidades cardíacas subjacentes e/ou doença hepática avançada poderão apresentar um risco aumentado de bradicardia sintomática com a administração concomitante de amiodarona.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam atentamente monitorizados quando iniciarem a toma Sovaldi e de outro AAD. Os

doentes identificados como estando em situação de alto risco de bradiarritmia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização adequada no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Sovaldi em associação com outro AAD.

Todos os doentes que recebem Sovaldi e outro AAD em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser igualmente alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

#### Doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6 anteriormente tratados

Sovaldi não foi estudado num estudo de fase 3 em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6 anteriormente tratados. Portanto, a duração ótima do tratamento nesta população não foi estabelecida (ver também secções 4.2 e 5.1).

Deve considerar-se o tratamento destes doentes e a possibilidade de prolongar a duração da terapêutica com sofosbuvir, peginterferão alfa e ribavirina para além de 12 semanas e até 24 semanas, especialmente nos subgrupos que têm um ou mais fatores historicamente associados a taxas mais baixas de resposta a terapêuticas baseadas em interferões (fibrose/cirrose avançada, concentrações virais iniciais elevadas, raça negra, genótipo IL28B não CC).

#### Tratamento de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 5 ou 6

Os dados clínicos que apoiam a utilização de Sovaldi em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 5 e 6 são muito limitados (ver secção 5.1).

#### Terapêutica sem interferão para a infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6

Regimes sem interferão com Sovaldi para doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6 não foram investigados em estudos de fase 3 (ver secção 5.1). O regime e a duração do tratamento ótimos não foram estabelecidos. Estes regimes só deverão ser utilizados em doentes que são intolerantes ao interferão ou que não são elegíveis para o tratamento com interferão e têm uma necessidade urgente de tratamento.

#### Coadministração com outros antivirais de ação direta contra o VHC

Sovaldi só deve ser coadministrado com outros medicamentos antivirais de ação direta caso se considere que o benefício supera os riscos, tendo como base os dados disponíveis. Não existem dados que apoiem a coadministração de Sovaldi e telaprevir ou boceprevir. Esta coadministração não é recomendada (ver também secção 4.5).

#### Gravidez e utilização concomitante com ribavirina

Quando Sovaldi é utilizado em associação com a ribavirina ou com o peginterferão alfa/ribavirina, as mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante um período de tempo após o tratamento, de acordo com o recomendado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

#### Utilização com indutores moderados da P-gp

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp no intestino (p. ex., oxcabazepina e modafinil) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Sovaldi. A coadministração destes medicamentos com Sovaldi não é recomendada (ver secção 4.5).

#### Compromisso renal

A segurança de Sovaldi não foi avaliada em indivíduos com compromisso renal grave (VFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou com doença renal terminal necessitando de hemodiálise. Além disso, a dose adequada não foi estabelecida. Quando Sovaldi é utilizado em associação com a ribavirina ou com o

peginterferão alfa/ribavirina, consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina no caso de doentes com depuração da creatinina (CrCl) < 50 ml/min (ver também secção 5.2).

#### Coinfeção por VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

#### População pediátrica

A utilização de Sovaldi não é recomendada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, porque a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido. Após a administração oral de Sovaldi, o sofosbuvir é rapidamente absorvido e sujeito a extensos metabolismos hepático de primeira passagem e intestinal. A clivagem hidrolítica intracelular do pró-fármaco, catalisada por enzimas incluindo a carboxilesterase 1 e os passos sequenciais de fosforilação catalisados por cinases de nucleótidos, resulta na formação do trifosfato análogo do nucleósido de uridina farmacologicamente ativo. O metabolito inativo circulante predominante GS-331007, que é responsável por mais de 90% da exposição sistémica às substâncias relacionadas com o fármaco é formado por vias sequenciais e paralelas à formação do metabolito ativo. A substância de origem sofosbuvir é responsável por aproximadamente 4% da exposição sistémica às substâncias relacionadas com o fármaco (ver secção 5.2). Em estudos de farmacologia clínica, tanto o sofosbuvir como o GS-331007 foram monitorizados para fins de análises farmacocinéticas.

O sofosbuvir é um substrato do transportador de fármacos P-gp e da proteína de resistência ao cancro da mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), enquanto que o GS-331007 não é.

Os medicamentos que são indutores potentes da P-gp no intestino (rifampicina, rifabutina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem diminuir significativamente a concentração plasmática do sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi e, portanto, são contraindicados com Sovaldi (ver secção 4.3). Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp no intestino (p. ex., oxcarbazepina e modafinil) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Sovaldi. A coadministração destes medicamentos com Sovaldi não é recomendada (ver secção 4.4). A coadministração de Sovaldi com medicamentos que inibem a P-gp e/ou a BCRP podem aumentar a concentração plasmática do sofosbuvir sem aumentar a concentração plasmática do GS-331007, assim Sovaldi pode ser coadministrado com inibidores da P-gp e/ou da BCRP. O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores da P-gp e da BCRP e, portanto, não se prevê que aumentem as exposições de medicamentos que são substratos destes transportadores.

A via de ativação metabólica intracelular do sofosbuvir é mediada por vias de fosforilação de nucleótidos e de hidrolases geralmente de baixa afinidade e alta capacidade, o que é improvável que estas sejam afetadas por medicamentos concomitantes (ver secção 5.2).

#### Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Sovaldi, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

#### Outras interações

A informação sobre interações medicamentosas de Sovaldi com possíveis medicamentos concomitantes está resumida abaixo na Tabela 3 (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [*geometric least-squares mean*, GLSM] era semelhante

“↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de equivalência predeterminados). Esta tabela não é totalmente abrangente.

**Tabela 3: Interações entre Sovaldi e outros medicamentos**

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi</b>
<b>ANALÉPTICOS</b>		
Modafinil	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Prevê-se que a coadministração de Sovaldi com modafinil diminua a concentração de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi. Esta coadministração não é recomendada.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona	Interação não estudada.	A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Sovaldi e outro AAD (ver secções 4.4 e 4.8).
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Antagonistas da vitamina K	Interação não estudada.	Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com Sovaldi.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi é contraindicado com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, indutores potentes da P-gp no intestino (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Prevê-se que a coadministração de Sovaldi com oxcarbazepina diminua a concentração de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi. Esta coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina (dose única de 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C <sub>min</sub> (NA)  <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C <sub>min</sub> (NA)	Sovaldi é contraindicado com a rifampicina, um indutor potente da P-gp no intestino (ver secção 4.3).
Rifabutina Rifapentina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi é contraindicado com a rifabutina, um indutor potente da P-gp no intestino (ver secção 4.3).  Prevê-se que a coadministração de Sovaldi com a rifapentina diminua a concentração de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi. Esta coadministração não é recomendada.



Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
<b>SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi é contraindicado com o hipericão, um indutor potente da P-gp no intestino (ver secção 4.3).
<b>MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS CONTRA O VHC: INIBIDORES DA PROTEASE DO VHC</b>		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)	Não existem dados sobre interações medicamentosas no que respeita à coadministração de Sovaldi com boceprevir ou telaprevir.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona <sup>f</sup> (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia])	<p><i>R-metadona</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ <math>C_{min}</math> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-metadona</i> ↔ <math>C_{max}</math> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ <math>C_{min}</math> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,95<sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30<sup>c</sup> (1,00; 1,69) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ <math>C_{max}</math> 0,73<sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04<sup>c</sup> (0,89; 1,22) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de metadona quando o sofosbuvir e a metadona são utilizados concomitantemente.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina <sup>e</sup> (dose única de 600 mg)	<p><i>Ciclosporina</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de ciclosporina quando o sofosbuvir e a ciclosporina são utilizados concomitantemente.
Tacrolímus <sup>e</sup> (dose única de 5 mg)	<p><i>Tacrolímus:</i> ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C<sub>min</sub> (NA)</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> (NA)</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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de tacrolímus quando o sofosbuvir e o tacrolímus são utilizados concomitantemente.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
<b>ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>		
Efavirenz <sup>f</sup> (600 mg uma vez por dia) <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> (NA)</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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de efavirenz quando o sofosbuvir e o efavirenz são utilizados concomitantemente.
Emtricitabina <sup>f</sup> (200 mg uma vez por dia) <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> (NA)</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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de emtricitabina quando o sofosbuvir e a emtricitabina são utilizados concomitantemente.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
Tenofovir disoproxil fumarato <sup>f</sup> (300 mg uma vez por dia) <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> (NA)</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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de tenofovir disoproxil fumarato quando o sofosbuvir e o tenofovir disoproxil fumarato são utilizados concomitantemente.
Rilpivirina <sup>f</sup> (25 mg uma vez por dia)	<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> (NA)</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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de rilpivirina quando o sofosbuvir e a rilpivirina são utilizados concomitantemente.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
<b>ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH</b>		
Darunavir potenciado com ritonavir <sup>f</sup> (800/100 mg uma vez por dia)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)</p> <p>↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)</p> <p>↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)</p> <p>↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de darunavir (potenciado com ritonavir) quando o sofosbuvir e o darunavir são utilizados concomitantemente.
<b>ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE</b>		
Raltegravir <sup>f</sup> (400 mg duas vezes por dia)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75)</p> <p>↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de raltegravir quando o sofosbuvir e o raltegravir são utilizados concomitantemente.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>		
Norgestimato/etinilestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C<sub>min</sub> (NA)</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> (NA)</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> (NA)</p>	Não são necessários ajustes da dose de norgestimato/etinilestradiol quando o sofosbuvir e norgestimato/etinilestradiol são utilizados concomitantemente.

NA = Não disponível/não aplicável

- a. Razão média (IC de 90%) da farmacocinética do fármaco coadministrado com/sem sofosbuvir e razão média de sofosbuvir e GS-331007 com/sem fármaco coadministrado. Sem efeito = 1,00
- b. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis
- c. Comparação baseada em controlos anteriores
- d. Administrado como Atripla
- e. Limites de bioequivalência 80%-125%
- f. Limites de equivalência 70%-143%

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Quando Sovaldi é utilizado em associação com a ribavirina ou peginterferão alfa/ribavirina, deve tomar-se extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em parceiras de doentes do sexo masculino. Efeitos teratogénicos e/ou embriocidas significativos foram demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina (ver secção 4.4). As mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros do sexo masculino devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante um período de tempo após o tratamento ter terminado, de acordo com o recomendado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sofosbuvir em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento fetal em ratos e coelhos com as doses mais altas estudadas. Contudo, não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir no rato em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Sovaldi durante a gravidez.

Contudo, se a ribavirina for coadministrada com o sofosbuvir, aplicam-se as contra-indicações respeitantes à utilização de ribavirina durante a gravidez (ver também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina).

#### Amamentação

Desconhece-se se o sofosbuvir e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de metabolitos no leite (para mais pormenores, ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por conseguinte, Sovaldi não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de Sovaldi na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Sovaldi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser informados que foram notificadas fadiga e perturbação da atenção, tonturas e visão pouco nítida durante o tratamento com sofosbuvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Durante o tratamento com sofosbuvir em associação com a ribavirina ou com peginterferão alfa e ribavirina, as reações adversas a medicamentos notificadas com mais frequência foram consistentes com o perfil de segurança previsto do tratamento com ribavirina e peginterferão alfa, sem aumento da frequência ou gravidade das reações adversas a medicamentos previstas.

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados agrupados de cinco estudos clínicos de fase 3 (controlados e não controlados).

A proporção de indivíduos que descontinuou permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 1,4% para os indivíduos que receberam placebo, 0,5% para os indivíduos que receberam sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, 0% para os indivíduos que receberam sofosbuvir + ribavirina durante 16 semanas, 11,1% para os indivíduos que receberam peginterferão alfa + ribavirina durante 24 semanas e 2,4% para os indivíduos que receberam sofosbuvir + peginterferão alfa + ribavirina durante 12 semanas.

#### Resumo tabelado das reações adversas

Sovaldi foi estudado principalmente em associação com a ribavirina, com ou sem peginterferão alfa. Neste contexto, não foram identificadas reações adversas a medicamentos específicas para o sofosbuvir. As reações adversas a medicamentos mais frequentes que ocorreram em indivíduos a receberem sofosbuvir e ribavirina ou sofosbuvir, ribavirina e peginterferão alfa foram fadiga, cefaleias, náuseas e insónia.

As seguintes reações adversas a medicamentos foram identificadas com sofosbuvir em associação com ribavirina ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina (Tabela 4). As reações adversas estão a seguir indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) ou muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 4: Reações adversas a medicamentos identificadas com sofosbuvir em associação com ribavirina ou com peginterferão alfa e ribavirina**

<b>Frequência</b>	<b>SOF<sup>a</sup> + RBV<sup>b</sup></b>	<b>SOF + PEG<sup>c</sup> + RBV</b>
<i>Infeções e infestações:</i>		
Frequentes	nasofaringite	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>		
Muito frequentes	diminuição da hemoglobina	anemia, neutropenia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas
Frequentes	anemia	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>		
Muito frequentes		diminuição do apetite
Frequentes		diminuição de peso
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>		
Muito frequentes	insónia	insónia
Frequentes	depressão	depressão, ansiedade, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>		
Muito frequentes	cefaleias	tonturas, cefaleias
Frequentes	perturbação da atenção	enxaqueca, alteração da memória, perturbação da atenção
<i>Afeções oculares:</i>		
Frequentes		visão pouco nítida
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>		
Muito frequentes		dispneia, tosse
Frequentes	dispneia, dispneia de esforço, tosse	dispneia de esforço
<i>Doenças gastrointestinais:</i>		
Muito frequentes	náuseas	diarreia, náuseas, vômitos
Frequentes	desconforto abdominal, obstipação, dispepsia	obstipação, xerostomia, refluxo gastroesofágico
<i>Afeções hepatobiliares:</i>		
Muito frequentes	aumento da bilirrubina sanguínea	aumento da bilirrubina sanguínea
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>		
Muito frequentes		erupção cutânea, prurido
Frequentes	alopecia, pele seca, prurido	alopecia, pele seca
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>		
Muito frequentes		artralgia, mialgia
Frequentes	artralgia, lombalgia, espasmos musculares, mialgia	lombalgia, espasmos musculares
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>		
Muito frequentes	fadiga, irritabilidade	arrepios, fadiga, doença do tipo gripal, irritabilidade, dor, pirexia
Frequentes	pirexia, astenia	dor no peito, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferão alfa.



### Outras populações especiais

#### *Coinfeção por VIH/VHC*

O perfil de segurança do sofosbuvir e da ribavirina em indivíduos coinfectados pelos VHC/VIH foi semelhante ao que foi observado em indivíduos monoinfectados pelo VHC tratados com sofosbuvir e ribavirina nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1).

#### *Doentes em lista de espera para transplantação hepática*

O perfil de segurança do sofosbuvir e da ribavirina em indivíduos infectados pelo VHC antes da transplantação hepática foi semelhante ao que foi observado em indivíduos tratados com sofosbuvir e ribavirina nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1).

#### *Recetores de transplante hepático*

O perfil de segurança do sofosbuvir e da ribavirina em recetores de transplante hepático com hepatite C crónica foi semelhante ao que observado em indivíduos tratados com sofosbuvir e ribavirina nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1). No estudo 0126, a diminuição da hemoglobina durante o tratamento foi muito frequente com 32,5% (13/40 indivíduos) com uma diminuição da hemoglobina para <10 g/dl, 1 dos quais também com uma diminuição para <8,5 g/dl. Oito indivíduos (20%) receberam epoetina e/ou um medicamento derivado do sangue. Em 5 indivíduos (12,5%), os fármacos em estudo foram descontinuados, modificados ou interrompidos devido a acontecimentos adversos.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Arritmias cardíacas*

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando sofosbuvir é utilizado em associação com outro AAD (incluindo daclatasvir, simeprevir e ledipasvir) e amiodarona concomitantemente, e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

A dose mais elevada de sofosbuvir documentada foi uma dose supratrapêutica única de 1.200 mg de sofosbuvir administrada a 59 indivíduos saudáveis. Nesse estudo não se observaram efeitos desfavoráveis com este nível de dose e as reações adversas tiveram uma frequência e gravidade semelhantes às que foram notificadas nos grupos de tratamento com o placebo e com 400 mg de sofosbuvir. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Sovaldi. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com Sovaldi consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. A hemodiálise pode remover eficazmente (razão de extração de 53%) o metabolito circulante predominante GS-331007. Uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral de ação direta, código ATC: J05AX15.

### Mecanismo de ação

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da ARN polimerase ARN-dependente VHC NS5B, que é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. Num ensaio bioquímico, o GS-461203 inibiu a atividade de polimerase da VHC NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a, com valores da concentração inibitória de 50% (CI<sub>50</sub>) variando entre 0,7 e 2,6 µM. O GS-461203 (o metabolito ativo do sofosbuvir) não é um inibidor das ADN e ARN polimerases humanas, nem é um inibidor da ARN polimerase mitocondrial.

### Atividade antiviral

Em ensaios de replicação do VHC, os valores da concentração eficaz (CE<sub>50</sub>) de sofosbuvir contra replicões (unidades de replicação) de comprimento completo dos genótipos 1a, 1b, 2a, 3a e 4a foram 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 e 0,04 µM, respectivamente, e os valores de CE<sub>50</sub> de sofosbuvir contra replicões quiméricos 1b que codificam a NS5B dos genótipos 2b, 5a ou 6a foram de 0,014 a 0,015 µM. A CE<sub>50</sub> média ± DP de sofosbuvir contra replicões quiméricos que codificam sequências da NS5B de isolados clínicos foi de 0,068 ± 0,024 µM para o genótipo 1a (n = 67), 0,11 ± 0,029 µM para o genótipo 1b (n = 29), 0,035 ± 0,018 µM para o genótipo 2 (n = 15) e de 0,085 ± 0,034 µM para o genótipo 3a (n = 106). Nestes ensaios, a atividade antiviral *in vitro* do sofosbuvir contra os genótipos menos frequentes 4, 5 e 6 foi semelhante à que foi observada com os genótipos 1, 2 e 3.

A presença de 40% de soro humano não teve qualquer efeito na atividade anti-VHC do sofosbuvir.

### Resistência

#### *Em cultura de células*

Replicões do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foram selecionados em cultura de células. A sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foi associada à substituição primária S282T da NS5B em todos os genótipos de replicões examinados. A mutagênese sítio-dirigida da substituição S282T em replicões de 8 genótipos conferiu uma sensibilidade 2 a 18 vezes menor ao sofosbuvir e diminuiu a capacidade de replicação viral em 89% a 99%, em comparação com o tipo selvagem correspondente. Em ensaios bioquímicos, a polimerase NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a, que expressam a substituição S282T, revelou uma sensibilidade reduzida ao GS-461203 em comparação com os respectivos tipos selvagens.

#### *Em estudos clínicos*

Numa análise agrupada de 991 indivíduos que receberam sofosbuvir em estudos de fase 3, 226 indivíduos qualificaram-se para análise da resistência resultante de falência virológica ou de descontinuação prematura do medicamento do estudo, e que tinham um ARN VHC > 1.000 UI/ml. Estavam disponíveis sequências de NS5B após início do estudo em 225 dos 226 indivíduos com dados de sequenciação profunda (limite do ensaio de 1%) de 221 destes indivíduos. A substituição S282T de resistência associada ao sofosbuvir não foi detetada em nenhum destes indivíduos por sequenciação profunda ou por sequenciação populacional. A substituição S282T na NS5B foi detetada em apenas um indivíduo que recebeu Sovaldi em monoterapia num estudo de fase 2. Este indivíduo apresentava < 1% de VHC com S282T no início do estudo e desenvolveu S282T (> 99%) às 4 semanas pós-tratamento, o que resultou numa alteração de 13,5 vezes na CE<sub>50</sub> do sofosbuvir e na diminuição da capacidade de replicação viral. A substituição S282T reverteu para o tipo selvagem durante as 8 semanas seguintes e deixou de ser detetável por sequenciação profunda às 12 semanas pós-tratamento.

Nos estudos clínicos de fase 3 detetaram-se duas substituições da NS5B, L159F e V321A, em amostras de recidivas pós-tratamento de múltiplos indivíduos infetados pelo VHC de genótipo 3. Não foi detetado qualquer desvio na sensibilidade fenotípica ao sofosbuvir ou à ribavirina, em isolados de indivíduos com estas substituições. Para além disso, foram detetadas substituições S282R e L320F ao longo do tratamento por sequenciação profunda num indivíduo pré-transplante com uma resposta parcial ao tratamento. Desconhece-se qual a significância clínica destes dados.

### Efeito de polimorfismos iniciais do VHC sobre os resultados do tratamento

As sequências iniciais da NS5B foram obtidas de 1.292 indivíduos dos estudos de fase 3 por sequenciação populacional e a substituição S282T não foi detetada em nenhum indivíduo com uma sequência inicial disponível. Numa análise que avaliou o efeito de polimorfismos iniciais sobre os resultados do tratamento, não se observou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de variantes de VHC NS5B no início do estudo e os resultados do tratamento.

### Resistência cruzada

Os replicões do VHC que expressam a substituição S282T de resistência associada ao sofosbuvir eram completamente sensíveis a outras classes de agentes anti-VHC. O sofosbuvir reteve a sua atividade contra as substituições L159F e L320F da NS5B associadas à resistência a outros inibidores nucleosídeos. O sofosbuvir apresentou uma atividade completa contra substituições associadas à resistência a outros antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação, como os inibidores não nucleosídeos da NS5B, os inibidores da protease NS3 e os inibidores da NS5A.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do sofosbuvir foi avaliada em cinco estudos de fase 3 num total de 1.568 indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 1 a 6. Um estudo foi conduzido em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 1, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior a tratamento, em associação com peginterferão alfa 2a e ribavirina, e os outros quatro estudos foram conduzidos em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 2 ou 3 em associação com ribavirina, incluindo um em indivíduos sem exposição anterior a tratamento, um em indivíduos intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão, um em indivíduos anteriormente tratados com um regime à base de interferão e um em todos os indivíduos independentemente da história terapêutica anterior ou da capacidade de receber tratamento com interferão. Os indivíduos nestes estudos tinham doença hepática compensada, incluindo cirrose. O sofosbuvir foi administrado numa dose de 400 mg uma vez por dia. A dose de ribavirina consistiu numa dose baseada no peso de 1.000-1.200 mg administrada diariamente em duas doses repartidas e a dose de peginterferão alfa 2a, quando aplicável, foi de 180 µg por semana. A duração do tratamento foi fixa em cada estudo e não foi orientada pelos níveis de ARN VHC dos indivíduos (algoritmo não orientado pela resposta).

Os valores de ARN VHC no plasma foram determinados durante os estudos clínicos utilizando o teste *COBAS TaqMan HCV* (versão 2.0), para utilização com o *High Pure System*. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI/ml. Em todos os estudos utilizou-se a resposta virológica sustida (RVS) como critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC, que foi definida como um valor de ARN VHC inferior ao LIQ às 12 semanas após terminar o tratamento (RVS12).

### Estudos clínicos em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 1, 4, 5 e 6

#### *Indivíduos sem exposição anterior ao tratamento - NEUTRINO (estudo 110)*

NEUTRINO consistiu num estudo aberto, com um único braço de tratamento, que avaliou 12 semanas de tratamento com sofosbuvir em associação com peginterferão alfa 2a e ribavirina em indivíduos com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 ou 6 sem exposição anterior ao tratamento.

Os indivíduos tratados (n = 327) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 19 a 70); 64% dos indivíduos eram do sexo masculino; 79% eram de raça branca; 17% de raça negra; 14% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 29 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 56 kg/m<sup>2</sup>); 78% tinham um ARN VHC inicial superior a 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 17% tinham cirrose; 89% tinham VHC de genótipo 1 e 11% tinham VHC de genótipo 4, 5 ou 6. A Tabela 5 apresenta as taxas de resposta no grupo de tratamento com sofosbuvir + peginterferão alfa + ribavirina.

**Tabela 5: Taxas de resposta no estudo NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 semanas (n = 327)</b>
RVS12 global	91% (296/327)
Resultados em doentes sem RVS12	
Falência virológica sob tratamento	0/327
Recidiva <sup>a</sup>	9% (28/326)
Outros <sup>b</sup>	1% (3/327)

a. O denominador nas recidivas é o número de indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui indivíduos que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

As taxas de resposta em subgrupos selecionados são apresentadas na Tabela 6.

**Tabela 6: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados no estudo NEUTRINO**

	<b>SOF+PEG+RBV 12 semanas (n = 327)</b>
Genótipo	
Genótipo 1	90% (262/292)
Genótipo 4, 5 ou 6	97% (34/35)
Cirrose	
Não	93% (253/273)
Sim	80% (43/54)
Raça	
Negra	87% (47/54)
Não-negra	91% (249/273)

As taxas de RVS12 foram igualmente elevadas em indivíduos que tinham inicialmente o alelo IL28B C/C [94/95 (99%)] e o alelo não C/C (C/T ou T/T) [202/232 (87%)].

27/28 doentes com o VHC de genótipo 4 obtiveram uma RVS12. Neste estudo, apenas um indivíduo com infeção pelo VHC de genótipo 5 e os 6 indivíduos com infeção pelo VHC de genótipo 6 obtiveram uma RVS12.

#### Estudos clínicos em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 2 e 3

##### *Adultos sem exposição anterior ao tratamento - FISSION (estudo 1231)*

FISSION foi um estudo aleatorizado, aberto, controlado com comparador ativo, que avaliou 12 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em comparação com 24 semanas de tratamento com peginterferão alfa 2a e ribavirina em indivíduos com infeção pelo VHC de genótipo 2 ou 3 sem exposição anterior ao tratamento. As doses de ribavirina utilizadas nos braços de tratamento de sofosbuvir + ribavirina e de peginterferão alfa 2a + ribavirina foram respetivamente de 1.000-1.200 mg/dia, com base no peso, e de 800 mg/dia independentemente do peso. Os indivíduos foram aleatorizados numa razão de 1:1 e estratificados em função de cirrose (presença *versus* ausência), genótipo do VHC (2 *versus* 3) e nível inicial de ARN VHC (< 6 log<sub>10</sub> UI/ml *versus* ≥ 6 log<sub>10</sub> UI/ml). Os indivíduos com VHC de genótipo 2 ou 3 foram incluídos numa razão de cerca de 1:3.

Os indivíduos tratados (n = 499) tinham uma idade mediana de 50 anos (intervalo: 19 a 77); 66% dos indivíduos eram do sexo masculino; 87% eram de raça branca; 3% de raça negra; 14% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 17 a 52 kg/m<sup>2</sup>); 57% tinham níveis iniciais de ARN VHC superiores a 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 20% tinham cirrose;

72% tinham VHC de genótipo 3. A Tabela 7 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina e com peginterferão alfa + ribavirina.

**Tabela 7: Taxas de resposta no estudo 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)
Genótipo 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genótipo 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva <sup>b</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
Outros <sup>c</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

a. A análise de eficácia inclui 3 indivíduos com infecção pelo VHC de genótipo 2/1 recombinante.

b. O denominador nas recidivas é o número de indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

c. Outros inclui indivíduos que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A diferença das taxas de RVS12 global entre os grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina e com peginterferão alfa + ribavirina foi de 0,3% (intervalo de confiança de 95%: -7,5% a 8,0%) e o estudo satisfaz o critério predefinido de não inferioridade.

As taxas de resposta em indivíduos com cirrose no início estão apresentadas na Tabela 8 em função do genótipo do VHC.

**Tabela 8: Taxas de RVS12 em função de cirrose e genótipo no estudo FISSION**

	<b>Genótipo 2</b>		<b>Genótipo 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 semanas (n = 73)<sup>a</sup></b>	<b>PEG+RBV 24 semanas (n = 67)</b>	<b>SOF+RBV 12 semanas (n = 183)</b>	<b>PEG+RBV 24 semanas (n = 176)</b>
Cirrose				
Não	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Sim	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. A análise de eficácia inclui 3 indivíduos com infecção pelo VHC de genótipo 2/1 recombinante.

*Indivíduos intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão - POSITRON (estudo 107)*

POSITRON foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que avaliou 12 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina (n = 207) em comparação com o placebo (n = 71) em indivíduos intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão. Os indivíduos foram aleatorizados numa razão de 3:1 e estratificados em função de cirrose (presença *versus* ausência).

Os indivíduos tratados (n = 278) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 21 a 75); 54% dos indivíduos eram do sexo masculino; 91% eram de raça branca; 5% de raça negra; 11% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 53 kg/m<sup>2</sup>); 70% tinham níveis iniciais de ARN VHC superiores a 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 16% tinham cirrose; 49% tinham VHC de genótipo 3. As proporções de indivíduos que eram intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão foram respetivamente de 9%, 44% e 47%. A maioria dos indivíduos não tinham sido submetidos anteriormente a tratamento para o VHC (81,3%). A Tabela 9 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina e com placebo.

**Tabela 9: Taxas de resposta no estudo POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 semanas (n = 207)</b>	<b>Placebo 12 semanas (n = 71)</b>
RVS12 global	78% (161/207)	0/71
Genótipo 2	93% (101/109)	0/34
Genótipo 3	61% (60/98)	0/37
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
Outros <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

a. O denominador nas recidivas é o número de indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui indivíduos que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A taxa de RVS12 no grupo de tratamento com sofosbuvir + ribavirina foi estatisticamente significativa quando comparada com o placebo ( $p < 0,001$ ).

A Tabela 10 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose e classificação relativa ao interferão.

**Tabela 10: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados em função do genótipo no POSITRON**

	<b>SOF+RBV 12 semanas</b>	
	<b>Genótipo 2 (n = 109)</b>	<b>Genótipo 3 (n = 98)</b>
Cirrose		
Não	92% (85/92)	68% (57/84)
Sim	94% (16/17)	21% (3/14)
Classificação relativa ao interferão		
Não elegíveis	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolerantes	100% (9/9)	50% (4/8)
Sem desejo de receber tratamento com interferão	95% (56/59)	53% (23/43)

*Adultos anteriormente tratados - FUSION (estudo 108)*

FUSION foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que avaliou 12 ou 16 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em indivíduos que não obtiveram uma RVS com o tratamento anterior à base de interferão (recidivantes e não respondedores). Os indivíduos foram aleatorizados numa razão de 1:1 e estratificados em função de cirrose (presença *versus* ausência) e do genótipo do VHC (2 *versus* 3).

Os indivíduos tratados (n = 201) tinham uma idade mediana de 56 anos (intervalo: 24 a 70); 70% dos indivíduos eram do sexo masculino; 87% eram de raça branca; 3% de raça negra; 9% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 29 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 19 a 44 kg/m<sup>2</sup>); 73% tinham níveis iniciais de ARN VHC superiores a 6 log<sub>10</sub> UI/ml; 34% tinham cirrose; 63% tinham VHC de genótipo 3 e 75% tinham recidivado anteriormente. A Tabela 11 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas e 16 semanas.

**Tabela 11: Taxas de resposta no estudo FUSION**

	<b>SOF+RBV 12 semanas (n = 103)<sup>a</sup></b>	<b>SOF+RBV 16 semanas (n = 98)<sup>a</sup></b>
RVS12 global	50% (51/103)	71% (70/98)
Genótipo 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genótipo 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	0/103	0/98
Recidiva <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
Outros <sup>c</sup>	3% (3/103)	0/98

a. A análise de eficácia inclui 6 indivíduos com infecção pelo VHC de genótipo 2/1 recombinante.

b. O denominador nas recidivas é o número de indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

c. Outros inclui indivíduos que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A Tabela 12 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose e resposta ao tratamento anterior para o VHC.

**Tabela 12: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados em função do genótipo no estudo FUSION**

	<b>Genótipo 2</b>		<b>Genótipo 3</b>	
	<b>SOF+RBV 12 semanas (n = 39)</b>	<b>SOF+RBV 16 semanas (n = 35)</b>	<b>SOF+RBV 12 semanas (n = 64)</b>	<b>SOF+RBV 16 semanas (n = 63)</b>
Cirrose				
Não	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Sim	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Resposta ao tratamento anterior para o VHC				
Recidivante	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Não respondedor	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

*Adultos sem exposição anterior ao tratamento e adultos anteriormente tratados - VALENCE (estudo 133)*

VALENCE foi um estudo de fase 3 que avaliou o sofosbuvir em associação com a ribavirina baseada no peso para o tratamento da infecção pelo VHC de genótipo 2 ou 3 em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento ou em indivíduos que não obtiveram uma RVS com o tratamento anterior à base de interferão, incluindo indivíduos com cirrose compensada. O estudo foi concebido como uma comparação direta do sofosbuvir e ribavirina *versus* placebo durante 12 semanas. Contudo, com base nos dados emergentes, o estudo foi desocultado e todos os indivíduos com VHC de genótipo 2 continuaram a receber sofosbuvir e ribavirina durante 12 semanas, enquanto que o tratamento para os indivíduos com VHC de genótipo 3 foi prolongado durante 24 semanas. Onze indivíduos com VHC de genótipo 3 já tinham completado o tratamento com sofosbuvir e ribavirina de 12 semanas, na altura da alteração.

Os indivíduos tratados (n = 419) tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 19 a 74); 60% dos indivíduos eram do sexo masculino; o índice de massa corporal mediano era de 25 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 17 a 44 kg/m<sup>2</sup>); o nível inicial médio de ARN VHC era de 6,4 log<sub>10</sub>UI/ml; 21% tinham cirrose; 78%

tinham VHC de genótipo 3 e 65% tinham recidivado anteriormente. A Tabela 13 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento de sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas e 24 semanas.

Os indivíduos que receberam placebo não estão incluídos nas tabelas visto não terem obtido uma RVS12.

**Tabela 13: Taxas de resposta no estudo VALENCE**

	<b>Genótipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)</b>	<b>Genótipo 3 SOF+RBV 12 semanas (n = 11)</b>	<b>Genótipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)</b>
RVS12 global	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Resultados em doentes sem RVS12			
Falência virológica sob tratamento	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidiva <sup>a</sup>	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Outros <sup>b</sup>	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. O denominador nas recidivas é o número de indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui indivíduos que não obtiveram uma RVS e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A Tabela 14 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose e exposição anterior ao tratamento para o VHC.

**Tabela 14: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados por genótipo no estudo VALENCE**

	<b>Genótipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)</b>	<b>Genótipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)</b>
Sem exposição anterior ao tratamento	97% (31/32)	93% (98/105)
Não cirróticos	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirróticos	100% (2/2)	92% (12/13)
Anteriormente tratados	90% (37/41)	77% (112/145)
Não cirróticos	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirróticos	88% (7/8)	60% (27/45)

#### *Concordância de RVS12 com RVS24*

A concordância entre RVS12 e RVS24 (RVS 24 semanas após o fim do tratamento) após o tratamento com sofosbuvir em associação com a ribavirina ou com ribavirina e interferão peguilado demonstra um valor preditivo positivo de 99% e um valor preditivo negativo de 99%.

#### Eficácia e segurança clínicas em populações especiais

##### *Doentes coinfectados com VHC/VIH – PHOTON-1 (estudo 123)*

O sofosbuvir foi estudado num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 12 ou 24 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 1, 2 ou 3, coinfectados com o VIH-1. Os indivíduos de genótipos 2 e 3 tinham tido ou não exposição anterior ao tratamento, enquanto que os indivíduos do genótipo 1 não tinham tido exposição a um tratamento anterior. A duração do tratamento foi de 12 semanas em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento, com infeção pelo VHC de genótipo 2 ou 3, e de 24 semanas em indivíduos anteriormente tratados, com infeção pelo VHC de genótipo 3, assim como em indivíduos com infeção pelo VHC de genótipo 1. Os indivíduos foram medicados com 400 mg de sofosbuvir e com ribavirina baseada no peso (1.000 mg para indivíduos com peso < 75 kg ou 1.200 mg para indivíduos com peso ≥ 75 kg). Os indivíduos ou não estavam a ser submetidos a terapêutica antirretroviral e tinham uma



contagem de células CD4+ > 500 células/mm<sup>3</sup>, ou tinham um VIH-1 virologicamente suprimido com uma contagem de células CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>. 95% dos doentes receberam terapêutica antirretroviral na altura do recrutamento. Existem dados preliminares de RSV12 em 210 indivíduos

A Tabela 15 apresenta as taxas de resposta em função do genótipo e exposição anterior ao tratamento para o VHC.

**Tabela 15: Taxas de resposta no estudo PHOTON-1**

	<b>Genótipo 2/3, sem exposição anterior ao tratamento SOF+RBV 12 semanas (n = 68)</b>	<b>Genótipo 2/3, anteriormente tratados SOF+RBV 24 semanas (n = 28)</b>	<b>Genótipo 1, sem exposição anterior ao tratamento SOF+RBV 24 semanas (n = 114)</b>
RVS12 global	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Resultados em doentes sem RVS12			
Falência virológica sob tratamento	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidiva <sup>a</sup>	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Outros <sup>b</sup>	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. O denominador nas recidivas é o número de indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui indivíduos que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A Tabela 16 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose.

**Tabela 16: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados por genótipo no estudo PHOTON-1**

	<b>Genótipo 2 do VHC</b>		<b>Genótipo 3 do VHC</b>	
	<b>SOF+RBV 12 semanas ST (n = 26)</b>	<b>SOF+RBV 24 semanas AT (n = 15)</b>	<b>SOF+RBV 12 semanas ST (n = 42)</b>	<b>SOF+RBV 24 semanas AT (n = 13)</b>
Global	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Sem cirrose	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrose	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

ST = sem exposição anterior ao tratamento; AT = anteriormente tratados.

#### *Doentes em lista de espera para transplantação hepática – Estudo 2025*

O sofosbuvir foi estudado em indivíduos infetados pelo VHC, antes de serem submetidos a transplantação hepática, num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de sofosbuvir e ribavirina administrados pré-transplante para prevenção de reinfeção pós-transplante pelo VHC. O critério de avaliação primário do estudo consistiu na resposta virológica pós-transplante (RVpT, ARN VHC < LIQ às 12 semanas pós-transplante). Os indivíduos infetados pelo VHC, independentemente do genótipo, com carcinoma hepatocelular (CHC), que satisfiziam os critérios MILAN, foram medicados com 400 mg de sofosbuvir e com 1.000-1.200 mg de ribavirina por dia, durante um máximo de 24 semanas, subsequentemente alterado para 48 semanas, ou até à altura da transplantação hepática, consoante o que ocorresse primeiro. Uma análise interina foi conduzida em 61 indivíduos medicados com sofosbuvir e ribavirina; a maioria dos indivíduos tinha VHC de genótipo 1, 44 indivíduos tinham a classe A de CPT e 17 indivíduos tinham a classe B de CPT. Destes 61 indivíduos, 44 indivíduos foram submetidos a transplantação hepática seguindo até 48 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina; 41 tinham ARN VHC < LIQ na altura da transplantação. As taxas de resposta virológica dos 41 indivíduos transplantados com ARN VHC < LIQ estão descritas na Tabela 17. A duração da supressão viral antes da transplantação foi o fator mais preditivo da RVpT nos indivíduos que tinham um nível de ARN VHC < LIQ na altura da transplantação.

**Tabela 17: Resposta virológica pós-transplante em indivíduos com ARN VHC < LIQ na altura da transplantação hepática**

	<b>Semana 12 pós-transplante (RVpT)<sup>b</sup></b>
Resposta virológica em indivíduos avaliáveis <sup>a</sup>	23/37 (62%)

a. Indivíduos avaliáveis são definidos como aqueles que atingiram um ponto de tempo especificado na altura da análise interina.

b. RVpT: resposta virológica pós-transplante (ARN VHC < LIQ às 12 semanas pós-transplante).

De acordo com o protocolo, a taxa de recidiva foi de 11/15 nos doentes que descontinuaram a terapêutica às 24 semanas.

#### *Recetores de transplante hepático - Estudo 0126*

O sofosbuvir foi estudado num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 24 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em recetores de transplante hepático com hepatite C crónica. Os indivíduos elegíveis tinham  $\geq 18$  anos de idade e tinham sido submetidos a transplante hepático 6 a 150 meses antes do rastreio. Os indivíduos apresentavam um ARN VHC  $\geq 10^4$  UI/ml no rastreio e evidência documentada de infeção crónica pelo VHC pré-transplante. A dose inicial de ribavirina foi de 400 mg administrada numa dose diária repartida. Se os indivíduos mantivessem níveis de hemoglobina  $\geq 12$  g/dl, a dose de ribavirina era aumentada às semanas 2 e 4, e em intervalos de até 4 semanas até se atingir a dose apropriada com base no peso (1.000 mg por dia em indivíduos <75 kg, 1.200 mg por dia em indivíduos com  $\geq 75$  kg). A dose mediana de ribavirina foi de 600 mg-800 mg por dia às semanas 4-24.

Foram incluídos 40 indivíduos (33 com infeção pelo VHC de genótipo 1, 6 com infeção pelo VHC de genótipo 3 e 1 com infeção pelo VHC de genótipo 4), 35 dos quais tinham anteriormente falhado no tratamento à base de interferão e 16 dos quais tinham cirrose. 28 em 40 (70%) indivíduos obtiveram RVS12: 22/33 (73%) com infeção pelo VHC de genótipo 1, 6/6 (100%) com infeção pelo VHC de genótipo 3 e 0/1 (0%) com infeção pelo VHC de genótipo 4. Todos os indivíduos que obtiveram RVS12 obtiveram RVS24 e RVS48.

#### Visão geral dos resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos

As tabelas seguintes (Tabela 18 a Tabela 21) apresentam os dados dos estudos de fase 2 e fase 3 com relevância para o esquema de tratamento com o objetivo de auxiliar os médicos a determinar o melhor regime para doentes individuais.

**Tabela 18: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 1**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento <sup>a</sup> (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	90% (262/292)
		Genótipo 1a	92% (206/225)
		Genótipo 1b	83% (55/66)
		Sem cirrose	93% (253/273)
		Cirrose	80% (43/54)
Sem exposição anterior ao tratamento e coinfectados pelo VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global	76% (87/114)
		Genótipo 1a	82% (74/90)
		Genótipo 1b	54% (13/24)
		Sem cirrose	77% (84/109)
		Cirrose	60% (3/5)

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (QUANTUM <sup>b</sup> e 11-1-0258 <sup>b</sup> )	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>c</sup>	65% (104/159)
		Genótipo 1a <sup>c</sup>	69% (84/121)
		Genótipo 1b <sup>c</sup>	53% (20/38)
		Sem cirrose <sup>c</sup>	68% (100/148)
		Cirrose <sup>c</sup>	36% (4/11)

n = número de indivíduos com resposta RVS12; N = número total de indivíduos por grupo.

a. Não existem dados com a associação de sofosbuvir, peginterferão alfa e ribavirina em doentes anteriormente tratados com infeção pelo VHC do genótipo 1. Deve considerar-se o tratamento destes doentes e a possibilidade de prolongar a duração da terapêutica com sofosbuvir, peginterferão alfa e ribavirina para além de 12 semanas e até 24 semanas, especialmente nos subgrupos que têm um ou mais fatores historicamente associados a taxas mais baixas de resposta a terapêuticas baseadas em interferões (resposta anterior nula à terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina, fibrose/cirrose avançada, concentrações virais iniciais elevadas, raça negra, genótipo IL28B não CC).

b. Estes são estudos exploradores ou de fase 2. Os resultados devem ser interpretados com precaução, dado que os números de indivíduos são baixos e as taxas de RVS podem ser afetadas pela seleção de doentes.

c. Resumo dos dados dos dois estudos

**Tabela 19: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 2**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	95% (69/73)
		Sem cirrose	97% (59/61)
		Cirrose	83% (10/12)
Intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	93% (101/109)
		Sem cirrose	92% (85/92)
		Cirrose	94% (16/17)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	82% (32/39)
		Sem cirrose	90% (26/29)
		Cirrose	60% (6/10)
Sem exposição anterior ao tratamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	97% (31/32)
		Sem cirrose	97% (29/30)
		Cirrose	100% (2/2)
Anteriormente tratados (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	90% (37/41)
		Sem cirrose	91% (30/33)
		Cirrose	88% (7/8)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	89% (31/35)
		Sem cirrose	92% (24/26)
		Cirrose	78% (7/9)
Coinfetados pelo VIH sem exposição anterior ao tratamento (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	88% (23/26)
		Sem cirrose	88% (22/25)
		Cirrose	100% (1/1)
Coinfetados pelo VIH anteriormente tratados (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>a</sup>	93% (14/15)
		Sem cirrose <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Cirrose <sup>a</sup>	100% (2/2)
Sem exposição anterior ao tratamento (ELECTRON <sup>b</sup> e PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global <sup>c</sup>	96% (25/26)

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Anteriormente tratados (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	96% (22/23)
		Sem cirrose	100% (9/9)
		Cirrose	93% (13/14)

n = número de indivíduos com resposta RVS12; N = número total de indivíduos por grupo.

a. Estes dados são preliminares.

b. Estes são estudos exploradores ou de fase 2. Os resultados devem ser interpretados com precaução, dado que os números de indivíduos são baixos e as taxas de RVS podem ser afetadas pela seleção de doentes. No estudo ELECTRON (N = 11), a duração do tratamento com peginterferão alfa variou entre 4 e 12 semanas em associação com sofosbuvir + ribavirina.

c. Nestes dois estudos, todos os doentes eram não cirróticos.

**Tabela 20: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 3**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	56% (102/183)
		Sem cirrose	61% (89/145)
		Cirrose	34% (13/38)
Intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	61% (60/98)
		Sem cirrose	68% (57/84)
		Cirrose	21% (3/14)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	30% (19/64)
		Sem cirrose	37% (14/38)
		Cirrose	19% (5/26)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	62% (39/63)
		Sem cirrose	63% (25/40)
		Cirrose	61% (14/23)
Sem exposição anterior ao tratamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	93% (98/105)
		Sem cirrose	94% (86/92)
		Cirrose	92% (12/13)
Anteriormente tratados (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	77% (112/145)
		Sem cirrose	85% (85/100)
		Cirrose	60% (27/45)
Sem exposição anterior ao tratamento coinfetados pelo VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	67% (28/42)
		Sem cirrose	67% (24/36)
		Cirrose	67% (4/6)
Coinfetados pelo VIH anteriormente tratados (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global <sup>a</sup>	92% (12/13)
		Sem cirrose <sup>a</sup>	100% (8/8)
		Cirrose <sup>a</sup>	80% (4/5)
Sem exposição anterior ao tratamento (ELECTRON <sup>b</sup> e PROTON <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global <sup>c</sup>	97% (38/39)

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Anteriormente tratados (LONESTAR-2 <sup>b</sup> )	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	83% (20/24)
		Sem cirrose	83% (10/12)
		Cirrose	83% (10/12)

n = número de indivíduos com resposta RVS12; N = número total de indivíduos por grupo.

a. Estes dados são preliminares.

b. Estes são estudos exploradores ou de fase 2. Os resultados devem ser interpretados com precaução dado que os números de indivíduos são baixos e as taxas de RVS podem ser afetadas pela seleção de doentes. No estudo ELECTRON (N = 11), a duração do tratamento com peginterferão alfa variou entre 4 e 12 semanas em associação com sofosbuvir + ribavirina.

c. Nestes dois estudos, todos os doentes eram não cirróticos.

**Tabela 21: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 4, 5 e 6**

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	97% (34/35)
		Sem cirrose	100% (33/33)
		Cirrose	50% (1/2)

n = número de indivíduos com resposta RVS12; N = número total de indivíduos por grupo.

#### *População pediátrica*

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com sofosbuvir em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é extensivamente metabolizado. O metabolito ativo é formado nos hepatócitos e não é observado no plasma. O metabolito predominante (> 90%), o GS-331007, é inativo. É formado por vias sequenciais e paralelas à formação do metabolito ativo.

#### Absorção

As propriedades farmacocinéticas do sofosbuvir e do metabolito circulante predominante GS-331007 foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos com hepatite C crónica. Após administração oral, o sofosbuvir foi rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima foi observada ~0,5-2 horas pós-dose, independentemente do nível da dose. A concentração plasmática máxima de GS-331007 foi observada entre 2 a 4 horas pós-dose. Com base na análise da farmacocinética populacional em indivíduos com infeção pelo VHC de genótipos 1 a 6 (n = 986), a AUC<sub>0-24</sub> no estado de equilíbrio do sofosbuvir e do GS-331007 foi de 1.010 ng•h/ml e de 7.200 ng•h/ml, respetivamente. Em relação aos indivíduos saudáveis (n = 284), a AUC<sub>0-24</sub> do sofosbuvir e do GS-331007 estava respetivamente 57% mais elevada e 39% mais baixa em indivíduos infetados pelo VHC.

#### *Efeitos dos alimentos*

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de sofosbuvir com uma refeição padronizada de teor elevado em gorduras diminuiu a velocidade de absorção do sofosbuvir. A extensão da absorção do sofosbuvir aumentou aproximadamente 1,8 vezes, tendo havido pouco efeito na concentração máxima. A exposição ao GS-331007 não foi alterada na presença de uma refeição de teor elevado em gorduras.

#### Distribuição

O sofosbuvir não é um substrato dos transportadores de captação hepática, dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) 1B1 ou 1B3 e do transportador de catiões orgânicos (OCT) 1. Embora esteja sujeito a secreção tubular ativa, o GS-331007 não é um substrato dos

transportadores renais, incluindo os transportadores de aniões orgânicos (OAT) 1 ou 3, o OCT2, a MRP2, a P-gp, a BCRP ou a MATE1. O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. O GS-331007 não é um inibidor do OAT1, do OCT2 e da MATE1.

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 85% (dados *ex vivo*) e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 µg/ml a 20 µg/ml. A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de <sup>14</sup>C entre sangue e plasma foi aproximadamente de 0,7.

#### Biotransformação

O sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo nucleosídeo trifosfatado GS-461203, farmacologicamente ativo. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da fração éster de carboxilo catalisada pela catepsina A humana (CatA) ou pela carboxilesterase 1 (CES1) e a clivagem do fosforamido pela proteína 1 de tríade de histidinas de ligação a nucleótidos (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*, HINT1) seguida de fosforilação pela via de biossíntese do nucleótido pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do metabolito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC *in vitro*. O sofosbuvir e o GS-331007 não são substratos nem inibidores das enzimas UGT1A1 ou CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Após uma dose oral única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, o sofosbuvir e o GS-331007 foram responsáveis respectivamente por cerca de 4% e > 90% da exposição sistêmica às substâncias relacionadas com o fármaco (soma da AUC ajustada ao peso molecular de sofosbuvir e dos seus metabolitos).

#### Eliminação

Após uma dose oral única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, a recuperação mediana total foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada respectivamente na urina, fezes e ar expirado. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina correspondeu a GS-331007 (78%) enquanto que 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007, com uma grande parte sendo secretada ativamente. As semividas terminais medianas de eliminação do sofosbuvir e do GS-331007 foram respectivamente de 0,4 e 27 horas.

#### Linearidade/não linearidade

A linearidade da dose de sofosbuvir e do seu metabolito principal, GS-331007, foi avaliada em indivíduos saudáveis em jejum. As AUC do sofosbuvir e do GS-331007 foram quase proporcionais à dose num intervalo de doses de 200 mg a 400 mg.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *Sexo e raça*

Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo ou raça com o sofosbuvir e o GS-331007.

##### *Idosos*

A análise da farmacocinética populacional em indivíduos infetados pelo VHC revelou que no intervalo etário analisado (19 a 75 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007. Os estudos clínicos de sofosbuvir incluíram 65 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. As taxas de resposta observadas em indivíduos com idade superior a 65 anos foram semelhantes às de indivíduos mais jovens nos grupos de tratamento.

##### *Compromisso renal*

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em indivíduos VHC negativos com compromisso renal ligeiro (VFG<sub>e</sub> ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderado (VFG<sub>e</sub> ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), grave (VFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e em indivíduos com doença renal terminal necessitando de hemodiálise,

após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação a indivíduos com função renal normal (VFG<sub>e</sub> > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC<sub>0-inf</sub> do sofosbuvir estava respetivamente 61%, 107% e 171% mais elevada no compromisso renal ligeiro, moderado e grave, enquanto que a AUC<sub>0-inf</sub> do GS-331007 estava 55%, 88% e 451% mais elevada, respetivamente. Em indivíduos com doença renal terminal em relação aos indivíduos com função renal normal, a AUC<sub>0-inf</sub> do sofosbuvir estava 28% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em comparação com 60% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora depois da hemodiálise. A AUC<sub>0-inf</sub> do GS-331007 em indivíduos com doença renal terminal não pode ser determinada de forma fiável. Contudo, os dados indicam uma exposição pelo menos 10 vezes e 20 vezes mais elevada a GS-331007 em indivíduos com doença renal terminal em comparação com indivíduos normais, quando Sovaldi foi administrado respetivamente 1 hora antes ou 1 hora depois da hemodiálise.

A hemodiálise pode remover eficazmente (razão de extração de 53%) o metabolito circulante predominante GS-331007. Uma sessão de hemodiálise de 4 horas remove aproximadamente 18% da dose administrada. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança de Sovaldi não foi avaliada em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em indivíduos infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (classe B e C de CPT). Em relação aos indivíduos com função hepática normal, a AUC<sub>0-24</sub> do sofosbuvir estava respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto que a AUC<sub>0-24</sub> do GS-331007 estava 18% e 9% mais elevada, respetivamente. A análise da farmacocinética populacional em indivíduos infetados pelo VHC indicou que a cirrose não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007. Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (ver secção 4.2).

#### *População pediátrica*

A farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 em indivíduos pediátricos não foi estabelecida (ver secção 4.2).

#### Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Demonstrou-se que a eficácia, em termos de resposta virológica rápida, está correlacionada com a exposição ao sofosbuvir, assim como ao GS-331007. Contudo, não existe evidência de que qualquer uma destas entidades possa ser um marcador indireto geral de eficácia (RVS12) com a dose terapêutica de 400 mg.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de toxicologia de dose repetida no rato e no cão, doses elevadas da mistura diastereoisomérica na razão de 1:1 causaram efeitos adversos hepáticos (cão) e cardíacos (rato) e reações gastrointestinais (cão). Não foi possível detetar a exposição ao sofosbuvir nos estudos com roedores, provavelmente devido à elevada atividade das esterases; contudo, a exposição ao metabolito principal GS-331007 com a dose adversa foi 29 vezes superior (rato) e 123 vezes superior (cão) à exposição clínica com 400 mg sofosbuvir. Não foram observadas alterações hepáticas ou cardíacas em estudos de toxicidade crónica com exposições 9 vezes superiores (rato) e 27 vezes superiores (cão) à exposição clínica.

O sofosbuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de ratinho *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos não indicam haver qualquer potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado em doses até 600 mg/kg/dia no ratinho e 750 mg/kg/dia no

rato. A exposição ao GS-331007 nestes estudos foi de até 30 vezes (ratinho) e 15 vezes (rato) superior à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir.

O sofosbuvir não teve efeitos na viabilidade embrionária ou na fertilidade no rato e não foi teratogênico nos estudos do desenvolvimento no rato e no coelho. Não foram comunicados efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no rato. Nos estudos no coelho, a exposição ao sofosbuvir foi 9 vezes superior à exposição clínica esperada. Nos estudos no rato, não foi possível determinar a exposição ao sofosbuvir, mas as margens de exposição com base no principal metabolito humano variaram entre 8 a 28 vezes superior à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir.

A substância derivada do sofosbuvir foi transferida através da placenta em ratos gestantes e para o leite de ratos lactantes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Manitol (E421)  
Celulose microcristalina (E460(i))  
Croscarmellose sódica  
Sílica coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos de Sovaldi são fornecidos em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 28 comprimidos revestidos por película com um excipiente de sílica gel e uma espiral de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película e embalagens exteriores contendo 84 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 28).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.



## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/894/001  
EU/1/13/894/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 janeiro 2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Sovaldi, o Titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospectivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido até:	2.º trimestre de 2021

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película  
sofosbuvir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película.  
84 (3 frascos de 28) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sovaldi [apenas no acondicionamento secundário]



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película sofosbuvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Sovaldi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sovaldi
3. Como tomar Sovaldi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sovaldi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Sovaldi e para que é utilizado**

Sovaldi contém a substância ativa sofosbuvir que é administrado para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

A hepatite C é uma infeção do fígado causada por um vírus. Este medicamento atua diminuindo a quantidade de vírus da hepatite C no seu organismo e removendo o vírus do seu sangue durante um período de tempo.

Sovaldi é tomado sempre com outros medicamentos. Por si só não funcionará. É normalmente tomado com:

- Ribavirina, ou
- Peginterferão alfa e ribavirina

É muito importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos que tomará com Sovaldi. Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Sovaldi**

##### **Não tome Sovaldi**

- Se tem alergia ao sofosbuvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

→Se estas situações forem aplicáveis a si, informe imediatamente o seu médico.

- **Se estiver presentemente a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:**
  - **Rifampicina e rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
  - **Hipericão** (*Hypericum perforatum* – medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão);
  - **Carbamazepina, fenobarbital e fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões).

### **Advertências e precauções**

Sovaldi é tomado sempre com outros medicamentos (ver secção 1 acima). Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:

- Toma atualmente, ou tomou nos últimos meses, o medicamento amiodarona para o tratamento de frequências cardíacas irregulares (o seu médico pode considerar tratamentos alternativos no caso de ter tomado este medicamento);
- Tem outros problemas de fígado além da hepatite C, por exemplo, se estiver em lista de espera para uma transplantação hepática;
- Tem uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente;
- Tem problemas de rins. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tem problemas graves de rins ou se está a fazer diálise renal, porque os efeitos de Sovaldi em doentes com problemas graves de rins não foram completamente estudados.

**Informe o seu médico imediatamente** se estiver a tomar quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- falta de ar ou agravamento da falta de ar, se já sofrer deste problema
- tonturas
- palpitações
- desmaio

### **Análises ao sangue**

O seu médico fará análises ao seu sangue antes, durante e depois do seu tratamento com Sovaldi. Isto para que o seu médico possa:

- Decidir que outros medicamentos deverá tomar com Sovaldi e durante quanto tempo;
- Confirmar que o seu tratamento funcionou e que já não tem o vírus da hepatite C.

### **Crianças e adolescentes**

**Não** administre este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A utilização de Sovaldi em crianças e adolescentes não foi ainda estudada.

### **Outros medicamentos e Sovaldi**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

Em especial, não tome Sovaldi se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Oxcarbazepina (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
- Modafinil (um medicamento utilizado para tratar pessoas com narcolepsia para as ajudar a ficarem acordadas).

Estes podem fazer com que Sovaldi não atue tão bem.

**Informe o seu médico** se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Amiodarona, utilizada para o tratamento de frequências cardíacas irregulares.

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Gravidez e contraceção**

A gravidez tem de ser evitada devido à utilização de Sovaldi juntamente com a ribavirina. A ribavirina pode ser muito prejudicial para um feto. Por conseguinte, você e o seu parceiro (ou a sua parceira) devem tomar precauções especiais ao terem relações sexuais se houver qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez.

- Sovaldi é frequentemente utilizado juntamente com ribavirina. A ribavirina pode lesar o feto. Por conseguinte, é muito importante que você (ou a sua parceira) **não engravide** durante esta terapêutica.
- Você ou o seu parceiro (ou a sua parceira) devem utilizar um método contraceptivo eficaz **durante o tratamento e depois deste terminar**. É muito importante que leia com muita atenção a secção “Gravidez” do folheto informativo da ribavirina. Aconselhe-se junto do seu médico sobre um método contraceptivo eficaz adequado para si.
- Se engravidar, ou a sua parceira engravidar, durante o tratamento com Sovaldi ou nos meses que seguem, deve **contactar imediatamente o seu médico**.

### **Amamentação**

**Não deve amamentar durante o tratamento com Sovaldi.** Não se sabe se sofosbuvir, a substância ativa de Sovaldi, passa para o leite humano.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Durante o tratamento com Sovaldi juntamente com outros medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C, os doentes comunicaram cansaço, tonturas, visão pouco nítida e diminuição da atenção. Se tiver qualquer um destes efeitos secundários, não conduza veículos nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como tomar Sovaldi**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Dose recomendada**

A dose recomendada é de **um comprimido uma vez por dia**, com alimentos. O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo deverá tomar Sovaldi.

Engula o comprimido inteiro. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido porque este tem um sabor muito amargo. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver problemas em engolir comprimidos.

Sovaldi deve ser tomado sempre em associação com outros medicamentos de utilização contra a hepatite C.

Se vomitar **menos de 2 horas** após tomar Sovaldi, tome outro comprimido. Se vomitar **mais de 2 horas** depois de o tomar, não necessita de tomar outro comprimido até à hora regularmente prevista para tomar o próximo comprimido.

### **Se tomar mais Sovaldi do que deveria**

Se tomar acidentalmente mais do que a dose recomendada, deverá contactar imediatamente o seu médico ou os serviços de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento. Leve consigo o frasco de comprimidos para que possa descrever facilmente o que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Sovaldi**

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento.

Caso se esqueça de tomar uma dose:

- **e se aperceba nas 18 horas** após a hora a que habitualmente toma Sovaldi, deve tomar o comprimido logo que lhe for possível. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- **e se aperceba 18 horas ou mais** após a hora a que habitualmente toma Sovaldi, aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses muito próximas).

### **Não pare de tomar Sovaldi**

**Não pare de tomar este medicamento** a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. É muito importante que termine o ciclo completo de tratamento para dar aos medicamentos toda a possibilidade de tratar a sua infeção pelo vírus da hepatite C.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Ao tomar Sovaldi em associação com outro medicamento para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C (incluindo daclatasvir, simeprevir e ledipasvir) e amiodarona (um medicamento utilizado para tratar problemas cardíacos), poderá ter um ou mais dos efeitos secundários abaixo indicados:

- batimento cardíaco lento ou irregular ou problemas de ritmo cardíaco
- falta de ar ou agravamento da falta de ar, se já sofrer deste problema

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver um dos efeitos secundários acima durante a terapêutica.

Ao tomar Sovaldi com ribavirina ou com peginterferão alfa e ribavirina, poderá ter um ou mais dos efeitos secundários abaixo indicados:

### **Efeitos secundários muito frequentes**

*(podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)*

- febre, arrepios, sintomas do tipo gripal
- diarreia, enjoo (náuseas), vômitos
- dificuldade em dormir (insónia)
- sensação de cansaço e irritabilidade
- dores de cabeça
- erupção na pele, comichão na pele
- perda de apetite
- sensação de tonturas
- desconforto e dores nos músculos, dor nas articulações
- falta de ar, tosse

*As análises ao sangue também podem revelar:*

- contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia); os sinais podem incluir sensação de cansaço, dores de cabeça, falta de ar ao fazer esforços físicos
- contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia); os sinais podem incluir ter mais infeções do que é normal, incluindo febre e arrepios, dores de garganta ou úlceras (feridas) na boca
- contagem baixa de plaquetas
- alterações no fígado (conforme demonstrado pelo aumento da quantidade de uma substância no sangue chamada bilirrubina)

### **Efeitos secundários frequentes**

*(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)*

- alterações do humor, sensação de depressão, ansiedade e agitação
- visão pouco nítida
- dores de cabeça intensas (enxaqueca), perda de memória, falta de concentração
- perda de peso
- falta de ar ao fazer exercício
- desconforto no estômago, prisão de ventre, boca seca, indigestão, refluxo de ácido
- queda e enfraquecimento do cabelo e pêlos
- pele seca
- dores de costas, espasmos nos músculos
- dor no peito, sensação de fraqueza
- ter uma constipação (nasofaringite)

→Se qualquer um dos efeitos secundários se agravar, informe o seu médico.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Sovaldi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após {VAL.}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Sovaldi**

- **A substância ativa é** sofosbuvir. Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir.

- **Os outros componentes são**

*Núcleo do comprimido:*

Manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

*Revestimento por película:*

Álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol 3350, talco, óxido de ferro amarelo.

### **Qual o aspeto de Sovaldi e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos, em forma de cápsula, gravados num lado com “GSI” e no outro lado com “7977”.

Cada frasco contém um excicante de sílica gel (agente secante) que deve ser mantido dentro do frasco para proteger os seus comprimidos. O excicante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película e 84 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 28). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

#### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>