

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sovaldi está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para conocer la actividad específica de los genotipos del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Sovaldi debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

Posología

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

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

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

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

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

a. Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1, no existen datos con la combinación de Sovaldi, ribavirina y peginterferón alfa (ver sección 4.4).

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

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

La dosis de ribavirina, cuando se utiliza en combinación con Sovaldi, se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) y por vía oral, dividida en dos tomas acompañadas de alimentos.

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

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi.

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

Si un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina debe modificarse o interrumpirse, si es pertinente, hasta que la reacción adversa ceda o disminuya su gravedad. En la Tabla 2 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardíaco del paciente.

Tabla 2: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con Sovaldi

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

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

Interrupción de la administración

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

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha establecido la seguridad ni la dosis adecuada de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

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

Pacientes en espera de trasplante hepático

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

Pacientes receptores de trasplante hepático

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sovaldi en niños y adolescentes <18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

El comprimido recubierto con película se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero. El comprimido recubierto con película no debe masticarse ni

machacarse, debido al sabor amargo del principio activo. El comprimido se debe tomar acompañado de alimentos (ver sección 5.2).

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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

Bradicardia grave y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando sofosbuvir se utiliza junto con otros antivirales de acción directa (AAD, entre ellos daclatasvir, simeprevir y ledipasvir) y amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

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

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

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Sovaldi en combinación con otro AAD.

A todos los pacientes que reciben Sovaldi y otro AAD en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

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

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

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

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

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

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

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

Administración concomitante con otros antivirales de acción directa contra el VHC

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

Embarazo y uso concomitante con ribavirina

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

Uso con inductores moderados de la glucoproteína P

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

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad de Sovaldi en los sujetos con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o NT que precisa hemodiálisis. Además, no se ha establecido la dosis adecuada. Cuando Sovaldi se utilice en combinación con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consultar también la Ficha Técnica de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (DCr) <50 ml/min (ver también sección 5.2).

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

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por

VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Sovaldi en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

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

Otras interacciones

En la Tabla 3 se resume la información sobre interacciones medicamentosas de Sovaldi con los medicamentos potencialmente concomitantes (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑” o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 3: Interacciones entre Sovaldi y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
ANALÉPTICOS		
Modafinilo	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se prevé que la administración concomitante de Sovaldi con modafinilo reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda dicha administración concomitante.
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Sovaldi y otro AAD (ver secciones 4.4 y 4.8).
ANTICOAGULANTES		
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Sovaldi.
ANTIÉPILÉPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, potentes inductores de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).
Oxcarbacepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se prevé que la administración concomitante de Sovaldi con oxcarbacepina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda dicha administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^f (600 mg en dosis única)	Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) C_{min} (ND/NP) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03) C_{min} (ND/NP)	Sovaldi está contraindicado con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi está contraindicado con rifabutina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3). Se prevé que la administración concomitante de Sovaldi con rifapentina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda dicha administración concomitante.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Sovaldi está contraindicado con hierba de San Juan, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV o BOC)	No hay datos sobre interacciones medicamentosas en relación con la administración concomitante de Sovaldi con boceprevir o telaprevir.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona ^f (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])	<p><i>R-metadona</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p><i>S- metadona</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00, 1,69) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89, 1,22) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de metadona cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina ^e (600 mg en dosis única)	<p><i>Ciclosporina</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de ciclosporina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Tacrolimús ^e (5 mg en dosis única)	<p><i>Tacrolimús</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84, 1,40) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tacrolimús cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
Efavirenz ^f (600 mg una vez al día) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85, 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91, 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93, 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de efavirenz cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Emtricitabina ^f (200 mg una vez al día) ^d	<p><i>Emtricitabina</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de emtricitabina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
Tenofovir disoproxil fumarato ^f (300 mg una vez al día) ^d	<p><i>Tenofovir</i> $\uparrow C_{max}$ 1,25 (1,08, 1,45) \leftrightarrow AUC 0,98 (0,91, 1,05) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,99 (0,91, 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\downarrow C_{max}$ 0,81 (0,60, 1,10) \leftrightarrow AUC 0,94 (0,76, 1,16) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\downarrow C_{max}$ 0,77 (0,70, 0,84) \leftrightarrow AUC 0,84 (0,76, 0,92) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tenofovir disoproxil fumarato cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Rilpivirina ^f (25 mg una vez al día)	<p><i>Rilpivirina</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,05 (0,97, 1,15) \leftrightarrow AUC 1,06 (1,02, 1,09) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,99 (0,94, 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> $\uparrow C_{max}$ 1,21 (0,90, 1,62) \leftrightarrow AUC 1,09 (0,94, 1,27) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> $\leftrightarrow C_{max}$ 1,06 (0,99, 1,14) \leftrightarrow AUC 1,01 (0,97, 1,04) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de rilpivirina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Darunavir potenciado con ritonavir ^f (800/100 mg una vez al día)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78, 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de darunavir (potenciado con ritonavir) cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir ^f (400 mg dos veces al día)	<p><i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97, 1,08) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de raltegravir cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{max} , $C_{min}^{a,b}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sovaldi
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/etinilestradiol	<p><i>Norgestromina</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93, 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92, 1,20) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98, 1,44) C_{min} (ND/NP)</p> <p><i>Etinilestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96, 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93, 1,25) C_{min} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol cuando sofosbuvir y norgestimato/etinilestradiol se usan de forma concomitante.

ND/NP = no disponible/no procede.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos sobre el desarrollo fetal en ratas y conejos a las máximas dosis analizadas. No obstante, no se han podido estimar por completo los

márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 5.3).

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

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa y ribavirina, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas concordaron con el perfil de seguridad previsto para el tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

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

El porcentaje de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1,4 % para los sujetos que recibieron el placebo, del 0,5 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, del 0 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + ribavirina durante 16 semanas, del 11,1 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y del 2,4 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Tabla de reacciones adversas

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

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 4). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente

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

Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina

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

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

Otra(s) población(es) especial(es)

Coinfección por VIH/VHC

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

Pacientes en espera de trasplante hepático

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

Pacientes receptores de trasplante hepático

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando sofosbuvir se utiliza junto con otro antiviral de acción directa (entre ellos daclatasvir, simeprevir y ledipasvir) y amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos (ver secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa; código ATC: J05AX15

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En una prueba bioquímica, GS-461203 inhibió la actividad polimerasa de la NS5B recombinante de los genotipos del VHC 1b, 2a, 3a y 4a con un valor de concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) comprendido entre 0,7 y 2,6 µM. GS-461203 (el metabolito activo de

sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Actividad antiviral

En pruebas con replicones del VHC, los valores de concentración efectiva (CE_{50}) de sofosbuvir frente a replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a fueron de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 y 0,04 μM , respectivamente, y los valores de CE_{50} de sofosbuvir frente a replicones quiméricos 1b de los genotipos 2b, 5a ó 6a capaces de codificar la NS5B fueron de 0,014 a 0,015 μM . La CE_{50} media \pm DE de sofosbuvir frente a replicones quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de $0,068 \pm 0,024 \mu\text{M}$ para el genotipo 1a (n = 67), de $0,11 \pm 0,029 \mu\text{M}$ para el genotipo 1b (n = 29), de $0,035 \pm 0,018 \mu\text{M}$ para el genotipo 2 (n = 15) y de $0,085 \pm 0,034 \mu\text{M}$ para el genotipo 3a (n = 106). En estas pruebas, la actividad antiviral *in vitro* de sofosbuvir frente a los genotipos menos frecuentes 4, 5 y 6 fue similar a la observada para los genotipos 1, 2 y 3.

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

Resistencia

En cultivos celulares

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

En ensayos clínicos

En un análisis combinado de 991 sujetos que en los ensayos de fase 3 recibieron sofosbuvir, 226 reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del ensayo y un ARN del VHC >1.000 UI/ml. Se disponía de las secuencias de la NS5B posteriores a la situación basal para 225 de los 226 sujetos, con datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de 221 de dichos sujetos. La sustitución S282T asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ninguno de estos sujetos mediante secuenciación profunda ni secuenciación poblacional. La sustitución S282T de la NS5B se detectó en un solo sujeto que recibió monoterapia con Sovaldi en un ensayo de fase 2. Este sujeto albergaba <1 % de S282T del VHC en la situación basal y desarrolló S282T (>99 %) 4 semanas después del tratamiento, lo que dio lugar a un cambio de 13,5 veces en la CE_{50} de sofosbuvir y disminuyó la capacidad de replicación viral. La sustitución S282T revirtió al tipo salvaje a lo largo de las 8 semanas siguientes y ya no era detectable mediante secuenciación profunda 12 semanas después del tratamiento.

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

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

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

Resistencia cruzada

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

Sujetos sin ningún tratamiento previo: NEUTRINO (ensayo 110)

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

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

Tabla 5: Tasas de respuesta en el ensayo NEUTRINO

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

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

b. Otros incluye a los sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

En la Tabla 6 se muestran las tasas de respuesta para subgrupos seleccionados.

Tabla 6: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados en el ensayo NEUTRINO

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

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

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

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

Adultos sin ningún tratamiento previo: FISSION (ensayo 1231)

FISSION fue un ensayo aleatorizado, abierto y controlado con fármaco activo en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y ribavirina, en comparación con 24 semanas de tratamiento con peginterferón alfa 2a y ribavirina, en sujetos sin ningún tratamiento previo, con infección por el VHC de genotipo 2 ó 3. Las dosis de ribavirina utilizadas en los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina y peginterferón alfa 2a + ribavirina fueron de 1.000-1.200 mg/día en función del peso y de 800 mg/día independientemente del peso, respectivamente. Los sujetos se aleatorizaron en una proporción 1:1 y se estratificaron en función de la cirrosis (presencia frente a ausencia), el genotipo del VHC (2 frente a 3) y el nivel de ARN del VHC basal ($<6 \log_{10}$ UI/ml frente a $\geq 6 \log_{10}$ UI/ml). Los sujetos con genotipo 2 ó 3 del VHC se enrolaron en una proporción de aproximadamente 1:3.

Los sujetos tratados (n = 499) tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: 19 a 77); el 66 % de los sujetos eran varones; el 87 % eran blancos, el 3 % negros y el 14 % hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m^2 (intervalo: 17 a 52 kg/m^2); el 57 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que $6 \log_{10}$ UI/ml; el 20 % tenían cirrosis; el 72 % presentaban VHC de genotipo 3. En la Tabla 7 se muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina y peginterferón alfa + ribavirina.

Tabla 7: Tasas de respuesta en el ensayo FISSION

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

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

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

c. Otros incluye a los sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

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

Las tasas de respuesta para los sujetos con cirrosis en la situación basal se presentan en la Tabla 8 por genotipo del VHC.

Tabla 8: Tasas de RVS12 por cirrosis y genotipo en el ensayo FISSION

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

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

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

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

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

Tabla 9: Tasas de respuesta en el ensayo POSITRON

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

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

b. Otros incluye a los sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

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

En la Tabla 10 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis y la clasificación en cuanto al interferón.

Tabla 10: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el ensayo POSITRON

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

Adultos previamente tratados: FUSION (ensayo 108)

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

Los sujetos tratados (n = 201) tenían una mediana de edad de 56 años (intervalo: 24 a 70); el 70 % de los sujetos eran varones; el 87 % eran blancos, el 3 % negros y el 9 % hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 19 a 44 kg/m²); el 73 % presentaban niveles de ARN del VHC basales mayores que 6 log₁₀ UI/ml; el 34 % tenían cirrosis; el 63 % presentaban VHC de genotipo 3, el 75 % habían presentado recaída previa. En la Tabla 11 se muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina durante 12 y 16 semanas.

Tabla 11: Tasas de respuesta en el ensayo FUSION

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

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

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

c. Otros incluye a los sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

En la Tabla 12 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis y la respuesta al tratamiento previo contra el VHC.

Tabla 12: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el ensayo FUSION

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

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

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

Los sujetos tratados (n = 419) tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 74); el 60 % de los sujetos eran varones; la mediana del índice de masa corporal era de 25 kg/m² (intervalo: 17 a 44 kg/m²); el nivel medio basal de ARN del VHC era de 6,4 log₁₀ UI/ml; el 21 % tenían cirrosis; el 78 % presentaban VHC de genotipo 3, el 65 % habían presentado recaída previa. En la Tabla 13 se

muestran las tasas de respuesta para los grupos de tratamiento con sofosbuvir + ribavirina durante 12 y 24 semanas.

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

Tabla 13: Tasas de respuesta en el ensayo VALENCE

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

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

b. Otros incluye a los sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

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

Tabla 14: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el ensayo VALENCE

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

Concordancia entre la RVS12 y la RVS24

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

Eficacia clínica y seguridad en poblaciones especiales

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

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

pacientes recibían tratamiento antirretroviral en el momento de su inscripción. Se dispone de datos preliminares de RVS12 para 210 sujetos.

En la Tabla 15 se muestra las tasas de respuesta por genotipo y la exposición al tratamiento previo contra el VHC.

Tabla 15: Tasas de respuesta en el ensayo PHOTON-1

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

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

b. Otros incluye a los sujetos que no lograron una RVS12 y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

En la Tabla 16 se muestra el análisis de subgrupos por genotipo para la cirrosis.

Tabla 16: Tasas de RVS12 para subgrupos seleccionados por genotipo en el ensayo PHOTON-1

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

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

Pacientes en espera de trasplante hepático: ensayo 2025

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

Tabla 17: Respuesta virológica postrasplante en sujetos con ARN del VHC <LIIdC en el momento del trasplante hepático

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

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

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

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

Pacientes receptores de trasplante hepático - Ensayo 0126

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

Se incluyó a 40 sujetos (33 con infección por el VHC de genotipo 1, 6 con infección por el VHC de genotipo 3 y 1 con infección por el VHC de genotipo 4), en 35 de los cuales había fracasado previamente el tratamiento con interferón y 16 de los cuales tenían cirrosis. 28 sujetos de 40 (70 %) alcanzaron la RVS12: 22/33 (73 %) con infección por el VHC de genotipo 1, 6/6 (100 %) con infección por el VHC de genotipo 3 y 0/1 (0 %) con infección por el VHC de genotipo 4. Todos los sujetos que alcanzaron la RVS12 alcanzaron la RVS24 y la RVS48.

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

En las siguientes tablas (Tabla 18 a Tabla 21) se presentan datos de los ensayos de fase 2 y fase 3 relevantes para la administración, con el fin de ayudar a los facultativos a determinar la mejor pauta para cada paciente.

Tabla 18: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre ensayos en la infección por el VHC de genotipo 1

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

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

a. Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1, no existen datos con la combinación de sofosbuvir, peginterferón alfa y ribavirina. Se debe contemplar el tratamiento de estos pacientes y la posible ampliación de la duración del tratamiento con sofosbuvir, peginterferón alfa y ribavirina más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (previa respuesta nula al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina, fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC).

b. Estos son ensayos exploratorios o de fase 2. Los resultados deben interpretarse con cautela, ya que los números de sujetos son pequeños y las tasas de RVS pueden verse afectadas por la selección de pacientes.

c. Datos resumidos de ambos ensayos.

Tabla 19: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre ensayos en la infección por el VHC de genotipo 2

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	95 % (69/73)
		Sin cirrosis	97 % (59/61)
		Cirrosis	83 % (10/12)
No toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	93 % (101/109)
		Sin cirrosis	92 % (85/92)
		Cirrosis	94 % (16/17)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	82 % (32/39)
		Sin cirrosis	90 % (26/29)
		Cirrosis	60 % (6/10)
Sin ningún tratamiento previo (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	97 % (31/32)
		Sin cirrosis	97 % (29/30)
		Cirrosis	100 % (2/2)
Con tratamientos previos (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	90 % (37/41)
		Sin cirrosis	91 % (30/33)
		Cirrosis	88 % (7/8)

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	89 % (31/35)
		Sin cirrosis	92 % (24/26)
		Cirrosis	78 % (7/9)
Sin ningún tratamiento previo coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	88 % (23/26)
		Sin cirrosis	88 % (22/25)
		Cirrosis	100 % (1/1)
Con tratamientos previos coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^a	93 % (14/15)
		Sin cirrosis ^a	92 % (12/13)
		Cirrosis ^a	100 % (2/2)
Sin ningún tratamiento previo (ELECTRON ^b y PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global ^c	96 % (25/26)
Con tratamientos previos (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	96 % (22/23)
		Sin cirrosis	100 % (9/9)
		Cirrosis	93 % (13/14)

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

a. Estos datos son preliminares.

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

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

Tabla 20: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre ensayos en la infección por el VHC de genotipo 3

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Sin ningún tratamiento previo (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	56 % (102/183)
		Sin cirrosis	61 % (89/145)
		Cirrosis	34 % (13/38)
No toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	61 % (60/98)
		Sin cirrosis	68 % (57/84)
		Cirrosis	21 % (3/14)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	30 % (19/64)
		Sin cirrosis	37 % (14/38)
		Cirrosis	19 % (5/26)
Con tratamientos previos (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	62 % (39/63)
		Sin cirrosis	63 % (25/40)
		Cirrosis	61 % (14/23)
Sin ningún tratamiento previo (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	93 % (98/105)
		Sin cirrosis	94 % (86/92)
		Cirrosis	92 % (12/13)
Con tratamientos previos (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	77 % (112/145)
		Sin cirrosis	85 % (85/100)
		Cirrosis	60 % (27/45)
Sin ningún tratamiento previo coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	67 % (28/42)
		Sin cirrosis	67 % (24/36)
		Cirrosis	67 % (4/6)

Población de pacientes (Número/nombre del ensayo)	Pauta/duración	Subgrupo	Tasa de RVS12 % (n/N)
Con tratamientos previos coinfectados por el VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^a	92 % (12/13)
		Sin cirrosis ^a	100 % (8/8)
		Cirrosis ^a	80 % (4/5)
Sin ningún tratamiento previo (ELECTRON ^b y PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global ^c	97 % (38/39)
Con tratamientos previos (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	83 % (20/24)
		Sin cirrosis	83 % (10/12)
		Cirrosis	83 % (10/12)

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

a. Estos datos son preliminares.

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

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

Tabla 21: Resultados por pauta terapéutica y duración del tratamiento, una comparación entre ensayos en la infección por el VHC de genotipos 4, 5 y 6

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con sofosbuvir en uno o más grupos de la poblaciones pediátricas en el tratamiento de la hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Efectos de los alimentos

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo y raza

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en sujetos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73m²) y grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y en sujetos con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²), el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC_{0-inf} de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los sujetos con NT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. No se pudo determinar con fiabilidad el AUC_{0-inf} de GS-331007 en los sujetos con NT. No obstante, los datos indican una exposición al menos 10 y 20 veces mayor a GS-331007 en la NT en comparación con los sujetos normales cuando Sovaldi se administró 1 hora antes ó 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente.

La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS-331007. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis eliminó aproximadamente el 18 % de la dosis administrada. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Sovaldi en los pacientes con insuficiencia renal grave o NT (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de toxicidad crónica a exposiciones 9 veces (rata) y 27 veces (perro) más altas que la exposición clínica.

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

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

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad fetoembrionaria ni la fertilidad en la rata y no fue teratógeno en los estudios de desarrollo en rata y conejo. No se notificaron efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en ratas. En los estudios en conejos, la exposición a sofosbuvir fue 9 veces la exposición clínica esperada. En los estudios en ratas no se pudo determinar la exposición a sofosbuvir, pero los márgenes de exposición basados en el principal metabolito humano oscilaron entre 8 y 28 veces más altos que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina (E460[i])

Croscarmelosa sódica

Sílice coloidal anhidro (E551)

Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 16/enero/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

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

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

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

ETIQUETADO DEL FRASCO Y LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película
sofosbuvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Sovaldi [Embalaje exterior solamente]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película sofosbuvir

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Sovaldi y para qué se utiliza

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

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

Sovaldi se toma siempre con otros medicamentos. No actúa solo. Se toma frecuentemente con:

- Ribavirina, o
- Peginterferón alfa y ribavirina

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sovaldi

No tome Sovaldi

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

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

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

Advertencias y precauciones

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

- Toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).
- Tiene problemas hepáticos distintos de la hepatitis C, p. ej. si está a la espera de un trasplante hepático.
- Padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
- Padece problemas renales. Hable con su médico o farmacéutico si padece problemas renales graves o si está en tratamiento con diálisis renal, ya que no se han estudiado por completo los efectos de Sovaldi en los pacientes con problemas renales graves.

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

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

Análisis de sangre

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

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

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de Sovaldi en niños y adolescentes.

Toma de Sovaldi con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y los medicamentos adquiridos sin receta.

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

En particular, no tome Sovaldi si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

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

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

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

- Amiodarona, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular.

Si tiene dudas, hable con su médico o farmacéutico.

Embarazo y anticoncepción

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

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Sovaldi

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

Dosis recomendada

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

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

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

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

Si toma más Sovaldi del que debe

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

Si olvidó tomar Sovaldi

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis:

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

No interrumpa el tratamiento con Sovaldi

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Cuando tome Sovaldi en combinación con otro medicamento para tratar la infección por el virus de la hepatitis C (entre ellos daclatasvir, simeprevir y ledipasvir) y amiodarona (un medicamento utilizado para problemas de corazón), usted puede sufrir uno o más de los siguientes efectos adversos:

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

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

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

Los análisis de sangre también pueden mostrar:

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

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Sovaldi

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

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sovaldi

- **El principio activo es sofosbuvir.** Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de sofosbuvir.
- **Los demás componentes son:**
Núcleo del comprimido:
Manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:

Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro amarillo.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

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

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences 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

Polska

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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