	SOVALDI® + RBV por 12 semanas N=109	Placebo por 12 semanas N≕34
RSV 12	93 % (101/109)	0/34
Resultado en sujetos sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/109	97 % (33/34)
Recidiva*	5 % (5/107)	0/0
Otros	3 % (3/109)	3 % (1/34)

a. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
b. "Ctros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el

La Tabla 11 presenta el análisis de subgrupos en relación con la cirrosis y la clasificación respecto del tratamiento con interferones en sujetos con VHC de genotipo 2. Tabla 11. Tasas de RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados en el estudio POSITRON en sujetos con VHC genotipo 2

	SOVALDI® + RBV por 12 semanas N=109	
Cirrosis		
No	92 % (85/92)	
Sí	94 % (16/17)	
Clasificación para los	interferones	
No elegible	88 % (36/41)	
Intolerante	100 % (9/9)	
No dispuesto	95 % (56/59)	

Adultos con tratamiento previo - FUSION (estudio 108), FUSION fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluaron 12 o 16 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina en sujetos que no lograron una RVS al recibir un tratamiento previo basado en interferones (sujetos recidivantes y sin respuesta). Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 y se estratificaron según 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 era de sexo masculino, el 87 % era de raza blanca, el 3 % era de raza negra, el 9 % era de origen hispano o latino, el Indice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 19 a 44 kg/m²), el 73 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log-to. Ul por ml, el 34 % tenía cirrosis, el 63 % tenía el genotipo 3 del VHC, y el 75 % había tenido una recidiva previamente. La Tabla 12 presenta las RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas en sujetos con VHC con genotipo 2. El tratamiento de 16 semanas en sujetos con VHC con genotipo 2 no ha demostrado aumentar la RVS12 observado con 12 semanas de tratamiento. RVS12 para sujetos con genotipo 2 no ha demostrado aumentar la RVS12 observado con 12 semanas de tratamiento, estos resultados no se presentan en la Tabla 12. durante 12 ó 16 semanas fue subóptima: por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Estudio FUSION RVS12 en sujetos con recaidas previamente tratados con interferón y no respon-

	SOVALDI® + RBV 12 semanas N= 39ª
RVS12	82 % (32/39)
Resultado en sujetos sin RVS12	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/39
Recidiva ^b	18 % (7/39)
Otrosº	(0/39)

Lincluye tres sujetos infectados por el genotipo 2/1 recombinante del VHC.

Di El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.

"Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el se-

La Tabla 13 presenta el análisis de subgrupos en relación con la cirrosis y la respuesta al tratamiento previo contra Tabla 13. Tasas de RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados en el estudio FUSION en sujetos

	SOVALDI® + RBV 12 semanas N=39
Cirrosis	
No	90 % (26/29)
Sí	60 % (6/10)
Respuesta al tratamiento previo contra el VH	3
Recidiva/ enfermedad intercurrente	86 % (25/29)
No respondedores	70 % (7/10)

Adultos con y sin tratamiento previo - VALENCE (estudio 133), En el ensayo VALENCE, se evaluó el uso de SOVALDI® en combinación con ribavirina en función del peso para el tratamiento de la infección por el VHC de genotipo 2 o 3 en sujetos sin tratamiento previo o en sujetos que no lograron una RVS con un tratamiento previo basado en interferones, incluidos los sujetos con cirrosis compensada. El diseño del ensayo original consistía en una aleatorización 4 a 1 para recibir **SOVALDI**®

nera eficaz y carece de actividad anti VHC *in vitro.* Después de una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir [**C], el sofosbuvir y el nera el ricaz y carece de actividad anti VHU in viro. Después de una dosis oral unica de 400 mg de sordebuvir ("C), el sordebuvir y el 68 33100" representar on aproximadamente el 4 % y > 90 % de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco (suma de los valores de ABC ajustados en función del peso molecular correspondientes al sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente. Eliminación, Luego de administrar una dosis craí única de 400 mg de sofosbuvir ("C), la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, y consistió en aproximadamente un 80 %, 14 % y 2,5 % de sustancia recuperada en la orina, las heces y el aire exhalado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir que se recuperó en la orina consistió en el GS 331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación para el GS 331007. La mediana de las semividas terminales del sofosbuvir y del GS 331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente. Poblaciones específicas oblaciones específicas

Raza. El análisis farmacconético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS 331007. exo. No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los hombres y las mujeres con res-ecto al sofosbuvir y al GS 331007. aci<u>entes pediátricos</u>. No se ha establecido la farmacocinética del sofosbuvir en pacientes pediátricos [*ver Uso en poblacio-se espec*ificas].

Pacientes <u>geriatricos</u>. El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC mostró que, dentro del intervalo etario analizado (de 19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbu-

Pagentes genatroos. El análisis tarmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el virto mostro que, centro del intervalo etario analizado (de 19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clinicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS 331007 [ver Uso en poblaciones específicas]. Pacientes con disfunción renal Le farmacocinética del sofosbuvir se estudió luego de administrar una dosis única de 400 mg de sofosbuvir a sujetos VHC negativos con disfunción renal leve (TFGe >50 y <80 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe >20 ml/min/1,73 m²), y a sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis. En comparación con los sujetos con función renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC_{ont} del sofosbuvir fue un 61 %, 107 % y 171 % más alta en los casos de disfunción renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC_{ont} del GS 331007 fue un 28 % y 180 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora nates de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % y 2070 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora nates de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % y 2070 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora después de la desis administrada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVÁLDI® en pacientes con disfunción renal grave o ERT. No se puede recomendar una dosis específicas para los pacientes con disfunción renal grave o ERT (se Posología y administración (4.4) y Uso en poblaciones específicas para los pacientes con disfunción renal grave o ERT (ver Posología y administración (4.4) y Uso en poblaciones específicas para los pacientes con disfunción renal grave o ERT (ver Posología y administración (4.4) y Uso en poblaciones específicas para los pacientes con disfunción renal grave o ERT (ver Posología y administración (4.4) y Uso en poblaciones específicas para los pacientes con disfunción hepática moderada y grave, mientras que el ABC_{ont} del sofosbuvir fue un 126 % y nacos coadministrados [*ver Interacciones medicamentosas*]. Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos macos coadministrados (ver interacciones medicamentosas). Sorosouvir es un sustrato de transportador de farmacos gp-P- y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores de gp-P- en el intestino (por ejemplo, rifampicina o la hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que lleva a una reducción de efecto terapéutico de SOVALDI®, y por lo tanto el uso concomi-tante con SOVALDI® con fármacos que inhiben la gp-P y/o PRCM puede aumentar la concentración plasmática de so-fosbuvir sin aumentar la concentración plasmática de GS-331007; en consecuencia, SOVALDI® se puede coadministrar con gp-P y/o inhibidores de la PRCM. Sofosbuvir y GS-331007 nos on inhibidores de la gp-P y PRCM y por lo tanto no se sepera que aumente la exposición de los fármacos que sen sustratos de estos transportadores. La vid de activación metaespera que aumente la exposición de los fármacos que son sustratos de estos transportadores. La vía de activación meta bólica intracelular de sofosbuvir está mediada por lo general por hidrolasas de baja afinidad y de alta capacidad y las vías de fosforilación de nucleótidos que son poco probable que sean afectadas por las drogas concomitantes. Tabla 1. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetro farmacocinéticos del sofosbuvir y del metabo-

Fármaco coadministrado		sis del fármaco Dosis de sofosbuvir N co	dels	te promedio (IC del 90 %) de la il sofosbuvir y del GS-331007 v/sin fármaco coadministrado Sin efecto=1,00			
					C _{máx}	ABC	C
Ciclosporina	Dosis única de 600 Dosis única de 400 19 sofos		sofosbuvir	2,54 (1,87; 3,45)	4,53 (3,26; z6,30)	N	
				GS-331007	0,60 (0,53; 0,69)	1,04 (0,90; 1,20)	N
Darunavir (reforzado con	800/100 una vez por día	Dosis única de 400	18	sofosbuvir	1,45 (1,10; 1,92)	1,34 (1,12; 1,59)	N
` ritonavir)				GS-331007	0,97 (0,90, 1,05)	1,24 (1,18; 1,30)	N
Efavirenz ^o	600 una vez por día			sofosbuvir	0,81 (0,60; 1,10)	0,94 (0,76; 1,16)	N
Emtricitabina ^e	200 una vez por día	día Dosis única de 400	una vez por día Dosis única de 400 16		(0,00, (,10)	(0,70, 1,70)	
Tenofovir disoproxil fumarato ^o	300 una vez por día			GS-331007	0,77 (0,70; 0,84)	0,84 (0,76; 0,92)	N
Metadona	30 a 130	400 una vez por día	14	sofosbuvir	0,95 ^b (0,68; 1,33)	1,30b (1,00; 1,69)	N
	una vez por día			GS-331007	0,73 ^b (0,65; 0,83)	1,04 ^b (0,89; 1,22)	N

+ ribavirina durante 12 semanas o para recibir placebo. De acuerdo con los datos que surgieron, se abrió el ciego de este ensayo, y todos los sujetos infectados por el VHC de genotipo 2 continuaron el tratamiento planificado originalmente y recibieron SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas, la duración del tratamiento con SOVALDI® + ribavirina en los sujetos infectados por el VHC de genotipo 3 se estendió a 24 semanas. Once sujetos con el genotipo 3 ya habían completado el tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas en el momento de la enmienda. Los sujetos tratados (N-419) tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 74); el 60 % de los sujetos era de sexo masculino, el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 17 a 44 kg/m²), el nivel basal medio de ARN del VHC era de 6,4 log pul por mi, el 78 % tenía el genotipo 3 del VHC, el 58 % de los sujetos había recibido tratamiento previo, y el 65 % de dichos sujetos había recibido tratamiento previo, y el 65 % de dichos sujetos había recibido tratamiento previo, y entre al VHC. La Tabla 14 presenta las RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas y 24 semanas.

Tabla 14. Estudio VALENCE^a: RVS12 en sujetos con VHC de genotipo 2 ó 3 que fueron tratados previamente o que no alcanzaron RVS12 con el tratamiento previo basado en interferón.

Genotipo 2 SOVALDI® + RBV 12 semanas	Genotipo 3 SOVALDI® + RBV 24 semanas
N=73	N=250
93 % (68/73)	84 % (210/250)
	2 2
0 % (0/73)	<1 % (1/250)
7 % (5/73)	14 % (34/249)
3 % (1/32)	5 % (5/105)
10 % (4/41)	20 % (29/144)
0 % (0/73)	2 % (5/250)
	SOVALDI® + RBV 12 semanas N=73 93 % (68/73) 0 % (0/73) 7 % (5/73) 3 % (1/32) 10 % (4/41)

r. No se incluyeron los sujetos que recibieron placebo (N=85), dado que ninguno logró una RVS12. o. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC ≺LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento. o "Otros" incluye a sujetos que no alcanzaron una RVS12 y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virclógico (p. ej., perdidos du

La Tabla 15 presenta el análisis de subgrupos por genotipo en relación con la cirrosis y la experiencia de trata-

Tabla 15. Tasas de RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio VA-LENCE en sujetos con VHC de genotipo 2 o 3.

	Genotipo 2 SOVALDI® + RBV 12 semanas	Genotipo 3 SOVALDI® + RBV 24 semanas
	N=73	N=250
Sin tratamiento previo	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Sin cirrosis	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Con cirrosis	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Con tratamiento previo	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Sin cirrosis	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Con cirrosis	88 % (7/8)	60 % (27/45)

Ensayos clínicos en sujetos cointectados por el VHC y el VIH 1 Se estudió el efecto de **SOVALDI**ª en un ensavo clínico abierto (estudio PHOTON 1), en el que se evaluaron la seguridad y la efise estudio el efecto de SOVALDIP en un ensayo clinico abierto (estudio PHOTON 1), en el que se evaluaron la segunda y la efi-cacia de 12 o 24 semanas de tratamiento con SOVALDIP y ribavirina en sujetos con hepatitis C crónica de genotipo 1, 2 o 3 coin-fectados por el VIH 1. Los sujetos con los genotipos 2 y 3 estaban constituidos por sujetos con o sin tratamiento previo contra el VHC, mientras que todos los sujetos con el genotipo 1 no habían recibido tratamiento previo. Los sujetos recibieron 400 mg de SOVALDIP y ribavirina en función del peso (1000 mg para los sujetos que pesaban menor que75 kg o 1200 mg para los sujetos que pesaban al menos75 kg) una vez por día durante 12 o 24 semanas según el genotipo y los antiecedentes de tratamiento pre-vio. Los sujetos no recibian tratamiento antirretroviral y tenían un recuento de linfocitos CO4+ mayor que500 células/mm², o bien, tenían una supresión virológica del VIH 1 y un recuento de linfocitos CD4+ mayor que200 células/mmº. Se encuentran disponibl los datos de eficacia obtenidos hasta las 12 semanas posteriores al tratamiento correspondientes a 210 sujetos (ver la Tabla 16) Tabla 16. Estudio PHOTON 1a: RSV12 en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con VHC de geno-

	Genotipo 1 del VHC	Genotipo 2 del VHC	Genotipo 3 del VHC
	SOVALDI® + RBV 24 semanas	SOVALDI® + RBV 12 semanas	SOVALDI® +RBV 24 se manas
	STP (N=114)	STP (N=26)	CTP (N=13)
Total	76 % (87/114)	88 % (23/26)	92 % (12/13)
Resultado en sujetos sin RVS12			
Fracaso virológico durante el tratamiento	1 % (1/114)	4 % (1/26)	0/13
Recidiva [®]	22 % (25/113)	0/25	8 % (1/13)
Otrosº	1 % (1/114)	8 % (2/26)	0/13

STP = sin tratamiento previo, CTP = con tratamiento previo.

a. Los sujetos con VHC de genotipo 2 tratados con SOVALDI® + PBV durante 24 semanas (N=15) y los sujetos con VHCde genotipo 3 tratados con SOVALDI® + PBV durante 12 semanas (N=42) no se incluyen en la tabla. con SOVALDI* + HBV durante 12 semanas (N=42) no se incluyen en la tabla.
b. El denominador para la recidiva es la cartidad de sujetos con APN del VHC-<LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
c. "Otros" incluye a sujetos que no alcanzaron una RVS12 y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (b. ej., perdiclos durante el

Rilpivirina	25 una vez por día	Dosis única de 400	17	sofosbuvir	1,21 (0,90; 1,62)	1,09 (0,94; 1,27)	NA
				GS-331007	1,06 (0,99; 1,14)	1,01 (0,97; 1,04)	NA
Facrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	sofosbuvir	0,97 (0,65; 1,43)	1,13 (0,81; 1,57)	NA
				GS-331007	0,97 (0,83; 1,14)	1,00 (0,87; 1,13)	NA

NA = no se aplica/no disponible a Todos los estudios sobre interacciones se realizaron en voluntarios sanos.

A l'Odos los estudios soure iniciación.
b Comparación basada en el control histórico.
c Administrado como combinación de dosis fijas Efavirenz - Emtricitabina- Fumarato de disoproxilo de tenofovir.

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir y del GS 331007 al administrar raltegravir. Tabla 2. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coad-

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)			de los fá	medio (IC del 90 rmacos coadmi on/sin sofosbuv Sin efecto=1,00	nistrados ir
				Cmáx	ABC	Cmín
Vorelgestromina	norgestimato 0,18/0,215/0,25/ etinilestradiol 0,025	400 una vez por día		1,07 (0,94; 1,22)	1,06 (0,92; 1,21)	1,07 (0,89; 1,28)
Norgestrel	etimesu adioi 0,025	una vez por día	15	1,18 (0,99; 1,41)	1,19 (0,98; 1,45)	1,23 (1,00; 1,51)
Etinilestradiol				1,15 (0,97; 1,36)	1,09 (0,94; 1,26)	0,99 (0,80; 1,23)
Raltegravir	400 dos veces por día	Dosis única de 400	19	0,57 (0,44; 0,75)	0,73 (0,59; 0,91)	0,95 (0,81; 1,12)
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	0,73 (0,59; 0,90)	1,09 (0,84; 1,40)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato ^b	300 una vez por día	Dosis única de 400	16	1,25 (1,08; 1,45)	0,98 (0,91; 1,05)	0,99 (0,91; 1,07)

NA = no se aplica/no disponible

a. Todos los estudios sobre interacciones se realizaron en voluntarios sanos.

b. Administrado como dosis fijas de Efavirenz - Emtricitabina - Furmarato de disoproxillo de tenofovir.

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos coadministrados con el uso de sofosbuvir: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona o rilpivirina: Microbiología

cción. El sofosbuyir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN NS5R del VHC, que es funda-Mecanismo de acción. El sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN NSSB del VHC, que es fundamental para la replicación viral. El sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza a nivel intracelular para formar el tirtosfato análogo de la unidina farmacológicamente activo (GS 461203), que puede incorporarse al ARN del VHC por acción de la polimerasa NSSB y actúa como terminador de cadena. En un análisis bioquímico, el GS 461203 inhibió la actividad de la polimerasa NSSB recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a del VHC con valores de Cl₂o que variaron de 0,7 a 2,6 μM. El GS 461203 no es un inhibidor de las ADN y ARN polimerasas humanas ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial. Actividad antiviral. En análisis de replicones del VHC, los valores de CE50 del sofosbuvir frente a los replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y los replicones 1b quiméricos que codifican la NSSB de los genotipos 2b, 5a o 6a variaron de 0,014 a 0,11 μM. La mediana de los valores de CE₂o del sofosbuvir frente a los replicones quiméricos que codifican la Secuencias de la NSSB obtenidos de aislamientos dinicos fue de 0,062 μM para el genotipo 1 (intervalor, 0.020 fl. 20 μM. N=20). 0.029 genotipo 1a (intervalo: 0,029 0,128 μM; N=67), 0,102 μM para el genotipo 1b (intervalo: 0,045 0,170 μM; N=29), 0,029 M para el genotipo 2 (intervalo: 0,014 0,081 μM; N=15) y 0,081 μM para el genotipo 3a (intervalo: 0,024 0,181 μM; in para en genioupo 2 (intervano 0,014 0,00 pm), N=13) y 0,00 f jain para en genioupo sa (intervano 0,024 0,16 jain, 14-106). En ensayos de virus infecciosos, los valores de CE₂o del sofosbuvir frente a los genotipos 1 a y 2a fueron de 0,03 y 0,02 jm), respectivamente. La presencia del 40 % de suero humano no tuvo ningún efecto en la actividad anti. HC del sofosbuvir. La evaluación del sofosbuvir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC de las células de replicones.

Resistencia. En cultivo celular: se han seleccionado replicones del VHC con susceptibilidad reducida al sofosbuvir en cultivo celular para varios genotipos, incluidos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida al sofosbuvir estuvo asociada con la sustitución principal 2007 de la NASP. asociada con la sustitución principal S282T de la NS5B en todos los genotipos de replicones examinados. Se desarrolló una sustitución M289L junto con la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotinos redujo la susceptibilidad al sofosbuyir entre 2 y 18 veces idemás de reducir la capacidad de replicación viral entre el 89 % y el 99 % en comparación con el tino natural correspondentes además de reducir la capacidad de replicación viral entre el 89 % y el 99 % en comparación con el tipo natural correspon-diente. En análisis bioquímicos, la polimerasa NSSB recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresó la susti-tución S282T mostró una susceptibilidad reducida al GS 461203 en comparación con los tipos naturales respectivos. En ensayos clínicos: en un análisis combinado de 982 sujetos que recibieron SOVALDI® en los ensayos de fase 3, 224 sujetos contaban con datos genótipicos de la NSSB posteriores a la situación basal obtenidos a partir de una secuenciación de nucleótidos de próxima generación (corte del análisis del 1 %). Se detectaron sustitucio-nes L159F (n=6) y V321A (n=5) emergentes del tratamiento en muestras posteriores a la situación basal obteni-das de sujetos infectados por el GT3a en todos los ensayos de fase 3. No se observó ningún cambio detectable En los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC, la tasa de RVS12 fue del 82 % (74/90) en los sujetos infectados por el genotipo 1a y del 54 % (13/24) en los sujetos infectados por el genotipo 1b, y la recidiva representó la mayoría de los fracasos terapéuticos. Las tasas de RVS12 en los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC fueron del 80 % (24/30) en sujetos con alelo C/C de IL28b basal. Entre los 223 sujetos con VHC coinfectados por el VIH 1, el porcentaje de linfocitos CD4+ no se modificó durante el tratamiento. Se observaron disminuciones de 85 células/mm3 y 84 células/mmº en la mediana del recuento de linfocitos CD4+ al finalizar el tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 o 24 semanas, respectivamente. Se produjo un rebote del VIH 1 durante el tratamiento con SOVALDI® + ribavirina en 2 sujetos (0,9 %) que recibían tratamiento antirretroviral.

REACCIONES ADVERSAS Bradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria de acción directa contra el Pradicardia sintomática seria de acción de acción directa contra el Pradicardia seria de acción d Experiencia en ensayos clínicos

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Cuando SOVALDI® se administra con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información de persectipción co-respondiente para una descripción de las reacciones adversas asociadas a su uso. La evaluación de la seguridad de SOVALDI® se basó en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron:

• 550 sujetos que recibieron políterapia con SOVALDI® + ribavirina (RBV) durante 12 semanas.

• 98 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + ribavirina durante 24 semanas.

• 250 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + ribavirina durante 24 semanas.

• 243 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + ribavirina durante 24 semanas.

• 243 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + gejinterferón (Peg [FN) alfa + ribavirina durante 24 semanas.

• 243 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + gejinterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas.

• 243 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + gejinterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas.

• 243 sujetos que recibieron politerapia con de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% para los sujetos que recibieron SOVALDI® + ribavirina durante 12

La proportion de segletos que suspendienton de motor permaniente en ratamiento debido a eventos adversos tied del 4% para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI* + ribavirina durante 12 semanas, menor que el 1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI* + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron SOVALDI* + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

n la Tabla 17, se indican los eventos adversos observados en al menos el 15 % de los sujetos en los ensavos clí ción; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensa-os. Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para la politerapia con **SOVALDI®** + ribavirina fueror

/ dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para la politerapia con DI® + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia. Tabla 17. Eventos adversos (todos los grados y sin tener en cuenta la causalidad) informados en ≥15 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento con VHC.

Regimenes sin interferón Regimenes con interferón

	Regimenes sin interferon		Regimenes	s con interferon	
	PBO 12 semanas	SOVALDI® + RBV® 12 semanas	SOVALDI® + RBV® 24 semanas	Peg IFN alfa + RBV ^b 12 semanas	SOVALDI® Peg IFN alfa + RBV® 24 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
atiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
olor de cabeza	20 %	24 %	30 %	44 %	36 %
láuseas	18 %	22 %	13 %	29 %	34 %
nsomnio	4 %	15 %	16 %	29 %	25 %
rurito	8 %	11 %	27 %	17 %	17 %
nemia	0 %	10 %	6 %	12 %	21 %
stenia	3 %	6 %	21 %	3 %	5 %
rupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
scalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
infermedad pseudogripal	3 %	3 %	6 %	18 %	16 %
irexia	0 %	4 %	4 %	14 %	18 %
Diarrea	6 %	9 %	12 %	17 %	12 %
leutropenia	0 %	<1%	<1 %	12 %	17 %
Mialgia	0 %	6 %	9 %	16 %	14 %
ritabilidad	1 %	10 %	10 %	16 %	13 %

a.Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg)... b.Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso. A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 17 se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían SOVALDI®.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menor que el 1 %) as siguientes reacciones adversas se produjeron en menos que el 1 % de los sujetos que recibieron SOVALDI® sajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o

a una evaluación de posible relación causal. <u>-fectos hematológicos.</u> Pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante <u>astornos psiquiátricos.</u> Depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátri-a preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

en la susceptibilidad fenotípica al sofosbuvir de los aislamientos de los sujetos con sustituciones L159F o V321A. La sustitu-ción S282T asociada con la resistencia al sofosbuvir no se detectó en la situación basal ni en los aislamientos de fracasos virológicos obtenidos en los ensayos de fase 3. Sin embargo, se detectó una sustitución S282T en un sujeto con genotipo 2b que tuvo una recidiva en la semana 4 posterior al tratamiento después de 12 semanas de monoterapia con sofosbuvir en el ensayo de fase 2 P7977 0523 [ELECTRON]. El aislamiento obtenido de este sujeto mostró una susceptibilidad media al sofosbuvir 13,5 veces menor. En este sujeto, la sustitución S282T ya no era detectable en la semana 12 posterior al trata-rizato mediata la secuencia de la confessiona con servicio en que servicio de la confessiona de la "Secuencia de la confessiona de la confession sofosbuvir 13,5 veces menor. En este sujeto, la sustitución S282T ya no era detectable en la semana 12 posterior al tratamiento mediante la secuenciación de próxima generación con un corte del análisis del 1 %. En el ensayo efectuado en sujetos con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado, en el que los sujetos recibieron hasta 48 semanas de sofosbuvir y ribavirina, se desarrolló la sustitución L159F en varios sujetos con VHC de G11a o G12b que presentaron fracaso virológico (enfermedad intercurrente y recidiva). Asimismo, la presencia de sustituciones L159F y/o C316N en la situación basal estuvo asociada con enfermedad intercurrente y recidiva posteriores al trasplante en varios sujetos infectados por el VHC de G11b tratados con sofosbuvir. Además, se detectaron sustituciones S282R y L320F durante el tratamiento mediante la secuenciación de próxima generación en un sujeto infectado por el VHC de G11a con una respuesta parcial al tratamiento. Se desconoce la significación clínica de estas sustituciones.

Resistencia cruzada, Los replicones del VHC que expresaron la sustatución S282T asociada con la resistencia al sofosbuvir mostraron susceptibilidad a los inhibidores de la NS5A y a la ribavirina. Los replicones del VHC que expresaron las sustituciones 7390I y F415Y asociadas con la neavirna mostraron susceptibilidad al sofosbuvir tuvo actividad contra los replicones del VHC

con variantes resistentes a inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B e inhibidores de la NS5B. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada en SOVALDI® consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o
sin alimentos [ver Farmacología clínica]. Administrar SOVALDI® en combinación con ribavirina o en combinación con interferón
pegillado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la Tabla 3, se indica el régimen de tratamiento recomendado y la duración de
la terapia combinada con SOVALDI®. Para pacientes co-infectados VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla
3. Remitirse a Interacciones medicamentosas para recomendaciones de dosis de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

lación de Pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4	SOVALDI® + peginterferón alfaª + ribavirinab	12 semanas
Genotipo 2	SOVALDI® + ribavirinab	12 semanas
Genotipo 3	SOVALDI® + ribavirinab	24 semanas

cientes con HCC de gendtpo 1 o 4.
b. La dosis de ribavinna se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de riba-virina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CICr ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

Pacientes con VHC genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. El tratamiento con SOVALDI® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferon [ver Estudios clínicos]. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y nesopara el paciente en particular. Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de higado. Administrar SOVALDI® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de higado, lo que suceda en primera instancion para experir un expressión para espera de la constante de la respeta fuer (les cer pelaperas papare). Modificación de la dosis

a dosis de **SOVALDI[®]. Si un** paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionacon el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina, según co-sponda, hasta que la reacción adversa merme o disminuya en severidad. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y/o ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con SOVALDI®, tam-ién debe suspenderse el uso de SOVALDI®.

Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TF.Ge] <30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 vees mayor) del metabolito predominánte del sofosbuvir [ver Uso en poblaciónes específicas y Farmacología clínica] FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

FORMAS FARMACEUTICAS Y CONCENTRACIONES

SOVALDI® está disponible en forma de comprimidos recubiertos de color amarillo, que presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" sobre un lado y "7977" sobre el otro. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir. CONTRAINDICACIONES

CONTRAINDICA CIONES

Cuando se administre SOVALDI® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondentes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales
Bradicardía sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el VHC.
En la experiencia durante su comercialización, se han informado casos de bradicardía sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con un fármaco experimental (inhibitor de NSSA) o simeprevir. Se informá un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (HARVONI [ledipasvir/sofosbuvir)]). Por lo general, la bradicardía se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueantes o amuellos que padesen comprohibidades cardíacas sultivacentes y/o enfermedad henática avagrada nueden tener o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Generalmente, la bradicardia cese recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa

En la Tabla 18, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se ha confeccionado una abulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a s diferencias en los diseños de los ensayos. As diferencias en los disenos de los encayos.

Tabla 18. Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados.

Regímenes con interferón Regímenes con interferón

	negimenes similarereron			negimene	gilleries con interieron	
Parámetros nematológicos	PBO 12 semanas	SOVALDI® + RBV® 12 semanas	SOVALDI® + RBV® 24 semanas	Peg IFN alfa + RBV ^b 12 semanas	SOVALDI® Peg IFN alfa + RB\P 24 semanas	
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327	
Hemoglobina (g/dl)						
:10	0	8 %	6 %	14 %	23 %	
8,5	0	1 %	<1%	2 %	2 %	
Veutrófilos (x10%)						
0,5 -<0,75	1 %	<1 %	.0	12 %	15 %	
:0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %	
Plaquetas (x109/l)						
25 - <50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %	
:25	0	0	0	0	0	

a. Experience recibieron moavimina en runcion del peso (1000 mg por día si pesaban < 75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥ 75 kg). b.Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina. No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones
en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas,
SOVALDI® + ribavirina por 12 semanas y SOVALDI® + ribavirina por 24 semanas, escarranas, reservamente. Los niveles de biirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de greatina cinasa. La greatina cinasa se eveluó en los ensavos EISSION y NELUTRINO. Se observá una eletuvier on asociadas con elevaciones de transaminiasamo. Elevaciones de creatina cinasa, La creatina cinasa a exeluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos

vación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos que el1 %, 1% y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, respectivamente. Elevaciones de lipasa. Se observó una elevación asintomática de lipasa en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en menos que el 1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, SOVALDI® + ribavirina por 12 semanas, SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Pacientes Co-infectados con VHC/VII+1 SOVALDI® usado en combinación con ribavirina fue evaluado en 223 sujetos co infectados con VHC/VII+1 Tev Estudios clínicos). El perfil de seguridad en sujetos co infectados con VHC/VII+1 fue similar a la observada en sujetos mono infectados por el VHC Se observá su mento de hilimitante la comarda o al va a 30/32 milar a la observada en sujetos mono infectados por el VHC Se observá su mento de hilimitante la función de con vHC al semanas por el VHC Se observá su mento de hilimitante la contrata de alcando a con vHC al semanas por el VHC Se observá su mento de hilimitante la contrata de alcando a con vHC al semanas por el VHC Se observá su mento de hilimitante la contrata de alcando a con vHC alcando

pilirrubina total, grado 3 o 4, similar a la tasa observada en los sujetos mono infectados por el VHC que reciber

Anomalías de laboratorio

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de SOVALDI^o después de su aprobación. Las reacciones que se presentan durante la comercialización son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado; por lo tanto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco. <u>rastomos cardíacos.</u> Se ha informado la presentación de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona. Inician tratamiento con **SOVALDI®** en combinación con otro antiviral de acción directa contra el VHC [*ver Advertencias y pre*cauciones. Interacciones medicamentosas].

.a dosis más alta de sofosbuvir que se ha documentado consistió en una dosis única de 1200 mg de sofosbuvir (tres veces la dosis re-comendada) administrada a 59 sujetos sanos. En ese ensayo, no se observaron efectos no deseados con este nivel de dosis, y los eventos adversos tuvieron una frecuencia e intensidad similares a los eventos informados en los grupos de tratamiento con placebo y con 400 mg de soficiburir. No se conocen los efectos de dosis más altas. No se dispone de ningún antidoto espedifico para la sobre dosis con SOVALDIP. En caso de sobredosis, debe montrorearse al paciente para detectar cualquier evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con SOVALDIP consiste en medicias generales complementarias, que incluyen monitorear los signos vitales y también observar el estado dínico del paciente. Con una sesión de hemodiásis de 4 horas, se elimina el 18 % de la dosis administrada "Ante la eventualidad de una sobredosficación, concumir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.
Obt attivamente otros Centros de la trovicaciones"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones"

os comprimidos recubiertos de **SOVALDi[®]** son de color amarillo, contienen 400 mg de sofosbuvir, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" sobre un lado y "7977" sobre el otro. Cada frasco contiene 28 comprimidos recubiertos, el de sílice desecante y un rollo de fibra de poliéster, y está cerrado con una tapa a prueba de niños. conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C

> No debe usarse si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado. "Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

(AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará SOVALDI[®] y otro antiviral de acción directa:

quienes se les coadministrara SOVALDI* y dro antiviral de acción directa:

Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardía sintomática grave

Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con SOVALDI* en combinación con otro AAD y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con SOVALDI* en combinación con un ADI también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito atretirente retratamiento con SOVALDI* armiento con **SOVALDI[®] e**n combinación con un AAD también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener una evaluación médica de inmediato os síntomas pueden incluir un cuasi-desmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falt le aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria (*ver Reacciones adversas, Interacciones medicamentosas*).

en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de SOVALDI[®]. No se recomienda el uso de rifampicina y la hierba de San Juan con SOVALDI[®] (ver interacciones medicamentosas).

<u>Plesgos sociados con tratamiento combinado.</u> Debido a que SOVALDI[®] se utiliza en combinación con otros fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VHC, consulte la información de prescripción de estos fármacos utilizatos en combinación con SOVALDI®. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos fármacos también se apli-can a su uso en el tratamiento combinado con SOVALDI®. od<u>uctos relacionados no recomendados</u>. No se recomienda el uso de SOVALDI[®] con otros productos que contengan sofosbuvir

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Interacciones medicamentosas potencialmente significativas

Sofisbuvir es un sustrato del transportador de drogas gp.-P y proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que el metabolito predominante en circulación GS 331007, no lo es. Los fármacos que son inductores de la gp P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofiosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de SOVALDI®, por ello el uso concomitante con SOVALDI® po es recomendado [ver Advertencias y pracauciones]. La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con SOVALDI® se resumen en la Tabla 4. La tabla no es una lista exclusiva [ver Advertencias y pracauciones y Farmacología clínica].

Tabla 4. Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista*

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco ^a	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco [ver Advertencias y precauciones, Peacciones adversas].
Anticonvulsivos: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓GS 331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI® con carbamazepina, fenitolna, fenobarbital u oxcarbazepi- na disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	∳ sofosbuvir ∳GS 331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI® con rifabutina or fapertina disminuya la concentración de sofosbunir, lo que reducirá el efecto terapéutico de SOVALDI® No se recomienda la coadministración. La coadministración de SOVALDI® con rifampicina, un inductor de la gp P intestinal, no se recomienda (ver Advertencias y precauciones).
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan (Hypericum perforatum)		SOVALDI® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp P intestinal [ver Advertencias y precauciones].
Inhibidores de la proteasa del VIH: tipranavir/ritonavir		Se prevé que la coadministración de SOVALDI® con tipranavir/ntonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva

Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con SOVALDI®
Además de los fármacos incluidos en la Tabla 5, se evaluaron las interacciones entre SOVALDI® y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos [ver Farmacología clínica]: ciclospornia, adunavir/intonavir,
efavirenz, entrictabina, metadorna, anticonceptivos orales, rategravir, ripivirina, tacrolimus o tendovir disoproxil furnarato.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA arcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis, mutagénesis, los con ribavirina y/o peginterferón alfa: Se demostró que la ribavirina es genotóxica en varias pruebas in vitro e in vivo. La ribavirina no fue oncogénica en un estudio de 6 meses realizado con ratones transgénicos p53+/ ni en un estudio de 2 años sobre carcinogenicidad en ratas. Consulte la ficha técnica de la ribavirina. El sofosbuvir no fue genotóxico citos de sangre periférica humana y micronúcleos de ratón in vivo. Se realizaron estudios de carcinogénesis con sofosbuvir en raINFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ebe leer las guías de esos medicamentos. El paciente trata sobre el uso de SOVALDI[®] con

orimido recubierto de SOVALDI® contiene: Sofosbuvir . Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato

	de magnesio, Opadry II amarillo 85-92259* *Contiene alcohol polivinilico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.
-	Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tornar SOVALDI® y cada vez que repong camento. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico
4	su afección médica o su tratamiento.
+	SOVALDI® se utiliza en combinación con otros medicamentos antivirales. Cuando tome SOVALDI® cor o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, también debe leer las guías de esos medicame
1	La información consignada en este folleto de Información para el paciente trata sobre el uso de SOV
1	ribavirina y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.
-	
	¿QUÉ ES SOVALDI®? • SOVALDI® es un medicamento de venta con receta que se administra junto con otros medicamen

rales para tratar la infección crónica (que dura mucho tiempo)del virus de la hepatitis C de genotipo 1, 2, 3, 4 en adultos.

No se sabe si SOVALDI^e es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

¿QUÉ DEBO INFORMAR A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR SOVALDI®? Antes de tomar SOVALDI®, informe a su médico si usted:
• Tiene problemas hepáticos aparte de la infección por hepatitis C,
• Se ha sometido a un trasplante de hígado.

Tiene VIH.
 Tiene cualquier otra afección médica.
 Está embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar SOVALDI[®] en combinación con ribavirina, también debe leer la guía del medicamento ribavirina para obtener información importante sobre el embarazo. Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si SOVALDI[®] pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebe si decida mana sovALDI[®].

con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Los demás medicamentos pueden afectar la manera en que actúa SOVALDI[®]. Especialmente, informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

Hierba de san Juan (Hypericum perforatum) o un producto que contenga hierba de san Juan
 Tipranavir

Torne 1 comprimido de SOVALDI[®] 1 vez por día solamente, con o sin alimentos.
 Torne SOVALDI[®] exactamente como se lo indique su médico. No modifique su dosis, a menos que se lo indique su dosis, a menos que se lo indique su dosis.

que su médico.

No interrumpa el uso de SOVALDI[®] sin antes hablar con su médico. Si cree que existe un motivo para interrumpir el uso de SOVALDI[®], hable con su médico antes de hacerlo.

Si olvida una dosis de SOVALDI[®], tome la dosis omitida en cuanto lo recuerde ese mismo día. No tome más de 1 comprimido (400 mg) de SOVALDI[®] en su horario habitual al día siguiente. • Si toma una cantidad excesiva de SOVALDI®, inmediatamente llame a su médico o diríjase a la sala de urgen-

cias del hospital más cercano.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777 Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE SOVALDIP? rundarios más comunes de SOVALDIº al utilizarlo en combinación con ribavirina incluyen:

Los efectos secundarios más comunes de SOVALDIP al utilizarlo en combinación con peginterferón alfa y riba-

y de hasta 600 mg/kg/día a las hembras; mientras que tanto las ratas macho como las hembras recibieron dosis de hasta 75 mg/kg/día. No se observaron incrementos en la incidencia de necolasias vinculadas a medicamentos con las dosis más alta

mg/kg/dia. No se observaron incrementos en la incidencia de neoplasas vinculadas a medicamentos con las dosis mas atias evaluadas en rationes y ratas, las que dieron lugar a una exposición ABC al metabolito predominante ne circulación GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces mayor (en rationes macho y hembra, respectivamente) y 13 y 17 veces mayor (en ratias macho y hembra, respectivamente) que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada. Deterioro de la fertilidad. Uso con ribavirina y/o peginterferón affa: Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener información sobre el deterioro de la fertilidad. El sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embindifetal ni en la fertilidad cuando se evaluó en ratas. Con la dosis más alta evaluada, la exposición ABC al metabolito predominante en circulación. OS 231007 fu acceptioned proceso de la viabilidad con con la designa de la conception de proceso de la designa de la conception de con la designa de la conception de conception de con la designa de la conception de conception de con la designa de la conception de con ción GS 33 1007 fue aproximadamente 8 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada

Categoría B para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con SOVALDI[®] en mu jeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuest humana, SOVALDI[®] debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para i feto. Si SOVALDI[®] se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, el régimen de combinación está contraindica feto. Si SOVALDI® se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embar azadas y en hombres cuya pareja femenian está embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener más información sobre el uso en hombres y mujeres en edad féril.

Datos en animáles: No se han observado efectos en el desarrollo fetal de ratas y conejos que recibieron las dosis más
altas evaluadas. En las ratas y los conejos, la exposición según el área bajo la curva (ABC) al metabolito predominante
en circulación GS 331007 aumentó durante el transcurso de la gestación aproximadamente de 5 a 10 veces y de 12 a
28 veces más que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada, respectivamente.

Categoría B. para a el embarazo; SOVALDI®. No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con
SOVALDI® en mujeres embarazadas.

Datos en animáles: No se han observado efectos en el desarrollo fetal de ratas y conejos que recibieron las dosis más
altas evaluadas. En las ratas y los conejos, la exposición según el área bajo la curva (ABC) al metabolito predominante
en circulación GS 331007 aumentó durante el transcurso de la gestación aproximadamente de 5 a 10 veces y de 12 a
28 veces más que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada, respectivamente.

Madres en período de lactancia

28 veces mas que la exposicion en seres humanos con la dosis clinica recomendada, respectivamente.

Madres en período de lactancia

No se sabe si SOVALDI® y sus metabolitos se encuentran presentes en la leche materna humana. El metabolito predominante en circulación GS 331007 fue el componente principal observado en la leche de las ratas que lactaban, sin efecto en las crías amamantadas. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia materna deba ne re considerados junto con la necesidad clínica de la madre para la utilización de SOVALDI® y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño amamantado de la droga o de la condición materna subyacente. Si SOVALDI® se administra en un régimen con ribavirina, la información de la ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción ribavirina para obtener más información sobre el uso en madres lactantes.

Uso pediátrico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI® en niños menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico
SOVALDI® se administró a 90 sujetos de 65 años o más. Las tasas de respuesta observadas en los sujetos mayores de 65 años fueron similares a las de los sujetos más jóvenes en los diversos grupos de tratamiento. No se aconseja un ajus-te de la dosis de SOVALDI[®] en los pacientes geriátricos [*ver Farmacología dínica*]. Disfunción renal

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis de SOVALDI® en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la segundad ni la eficacia de SOVALDI® en pacientes con disfunción renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal (ERT) que requieren hemod álisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver Posología y administración y Farmacología clínica]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con CICT <50 ml/min.

Disfunción hepática No se requiere un ajuste de la dosis de SOVALDI[®] en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grav (clases A, B o C de Child Pugh) [ver Farmacología clínica]. No se han establecido la seguridad ni la eficada de SOVALDI® en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las

contraind caciones en casos de descompensación hepática.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado.

Se estudió el efecto de SOVALDI® en sujetos infectados por el VHC con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado en un ensayo clínico abierto en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI® y la ribavirina administrados antes del trasplante para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante. El criterio de valoración principal del ensayo fue la respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT), definida como el nivel de ARN del VHC menor que límite inferior de cuantificación (lower límit of quantification, LLOQ) al cabo de 12 semanas de haber efectuado el trasplante. Los sujetos infectados por el VHC, independentemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que reúne los criterios de Millán (definidos como la presencia de un tumor con un diámetro máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular con un diámetro máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular que en pacientes con carcinomas hepatocelular que en pacientes con carcinomas hepatocelular on máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular que en pacientes con carcinomas hepatocelular que máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular que máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular que en pacientes con carcinomas hepatocelular que máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular que en pacientes con carcinomas hepatocelular que máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelular que en pacientes con carcinomas hepatocelular que en en pacientes con carcinomas hepatocelular que en en pacientes con carcinomas hepatocelular en en paciente en pácientes con carcinomas hepatocelulares únicos y no más de tres nódulos tumorales, cada uno con un diámetr máximo de 3 cm, en pacientes con tumores múltiples y sin manifestaciones extrahepáticas del cáncer ni evidencia de in Asión yascular del tumor) recibieron 400 ma de **SOVALDI®** y 1000 1200 ma de ribayirina por día en función del peso du vasión vascular del tumor) recibieron 400 mg de SOVALDI® y 1000 1200 mg de ribavirina por día en función del peso durante 2 4 48 semanas o hasta el momento del trasplante de higado, lo que sucediere ne primera instancia. Se llevó a cabo un análisis provisional sobre 61 sujetos que recibieron SOVALDI® y ribavirina; 45 sujetos tenían el genctipo 1 del VHC, 44 sujetos tenían un puntaje basal de Child-Pugh-Turcotte (CPT) inferior a 7 y todos los sujetos tenían un puntaje basal no ajustado hasta 14 en el model o para enfermedad hepática terminal (model for and-stage liver disease, MELDI». De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a un trasplante de hígado luego de hasta 48 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina; 37 sujetos tenían un nivel de ARN del VHC menor que LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante (PVpT) es del 64 % (23/36) en los 36 sujetos evaluables que alcanzaron el momento del evaluación a las 12 semanas posteriores al trasplante. El perfil de seguridad de SOVALDI® y la ribavirina en los sujetos evaluables que alcanzaron el momento del evaluación a las 12 semanas posteriores al frasplante. El perfil de seguridad de SOVALDI® y la ribavirina en los sujetos evaluables que alcanzaron el momento del evaluación a las 12 semanas posteriores al frasplante. El perfil de seguridad de SOVALDI® y la ribavirina en los sujetos evaluables. los sujetos infectados por el VHC antes del trasplante de hígado fue similar al perfil observado en los sujetos trátados con SOVALDI® y ribavirina en los ensayos clínicos de fase 3;

SOVALDI® y ribavirina en los ensayos cirricos de nacelo.

Pacientes luego de un trasplante de hígado

No so han establecido la securidad ni la eficacia de SOVALDI® en pacientes luego de un trasplante de hígado. No se nan establecido la seguridad ni la eticada de SOVALDI® en pacientes fuego de un traspiante de nigado. Pacientes con infeccción por VHC con genotipo 5 o 6 Los datos disponibles sobre los sujetos infectados por el genotipo 5 o 6 del VHC son insuficientes para emitir recomendaciones sobre la administración de dosis.

Informe a su médico si presenta algún efecto secundario que le provoca molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SOVALDI®. Para obtener más información, consulte a su médico o al farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional acerca de los electos seculidantos.

Comunicación de efectos adversos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia (ADOR S.A. teléfono +54 (11) 4858-9000 (interno 229) o a farmacovigilancia@qador com ar.

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234*

¿CÓMO DEBO CONSERVAR SOVALDI®?

• Conserve SOVALDI® a temperatura ambiente inferior a 30°C.

• Mantenga SOVALDI® en su envase original.

• No use SOVALDI® si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

Mantenga SOVALDI® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL USO SEGURO Y EFICAZ DE SOVALDI®

No se sabe si el tratamiento con SOVALDI® evitará que contagie el virus de la hepatitis C a otras personas durante el tratamiento. Hable con su médico acerca de las maneras de evitar el contagio de la hepatitis C. En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en un folleto de Información para el paciente. No utilice SOVALDI® para tratar una afección para la cual no se ha recetado. No administre SOVALDI® a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted; podría ser perjudicial para ellos. Si desea obtener más información sobre SOVALDI®, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o al farmació tipo que le proprocionen la información sobre SOVALDI® relatada para profesionales de la salud macéutico que le proporcionen la información sobre SOVALDI® redactada para profesionales de la salud

¿CUÁLES SON LOS INGREDIENTES DE SOVALDI®?

rincipio activo: sofosbuvir. **ngredientes i nactivos:** dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol y ce-Iulosa microcristalina.
El recubrimiento del comprimido (Opadry II amarillo 85F92259) contiene: alcohol polivinilico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica" "MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

GILEAD

Gador Al Cuidado de la Vida

(Número de sujetos tratados)

SOVALDI+Peg-IFN alfa+RBV 12 semanas (327

SOVALDI+RBV 12semanas (256)

Peg-IFN alfa+RBV 24 semanas (243)

Placebo 12 semanas (71)

SOVALDI+RBV 12 semanas (103)

SOVALDI+RBV 16 semanas (98)

SOVALDI+RBV 12 semanas para GT2 (73

SOVALDI+RBV 12 semanas para GT3 (11)

SOVALDI+RBV 24 semanas para GT3 (250)

Placebo por 12 semanas (85)

SOVALDI+RBV 24 semanas para GT1 (114

SOVALDI+RBV 12 semanas para GT2 o 3 TN (68)

SOVALDI+RBV 24 semanas para GT2 o 3 recaída anteriores interferón o no respondedores (41)

l cabo de 12 semanas después de finalizar el tratamiento

SOVALDI[®] + Peg IFN alfa + RBV por 12 semanas

83 % (55/66

96 % (27/28)

SOVALDI+RBV 12 semanas (207)

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com ar o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

Descripción de ensayos clínicos de evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI® en cinco ensayos de fase 3 en los que participaron un total de 1724 sujetos monoinfectados con los genotipos 1 a 6 por el VHC crónica , y en un ensayo de fase 3 realizado en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH 1 con genotipo 1, 2 o 3 de VHC, tal como se resume en Tabla 5.

Tabla 5. Ensayos realizados con SOVALDI® con peginterferón alfa y / o ribavirina en sujetos con infección

Los sujetos que participaron en estos ensayos tenían enfermedad hepática compensada, incluida la cirrosis. Se administró SOVALDI[®] en dosis de 400 mg una vez por día. La dosis de ribavirina (RBV) se determinó en función del peso y fue de 1000 1200 mg por día administrados en dos dosis dividas cuando se utilizó en combinación con SOVALDI[®]; la dosis de peginterferón alfa 2a, en los casos correspondientes, fue de 180 microgramos por semana. Se estableció na duración fija del tratamiento en cada ensayo y no estuvo orientada según los niveles de ARN del VHC de los sujetos (sin algoritmo orientado por la respuesta). Se midieron los valores de ARN del VHC plasmático durante los ensayos clínicos por medio de la prueba de VHC con

COBAS TagMan (versión 2.0), que se utiliza con el sistema de alta pureza High Pure System. El análisis tenía un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 25 Ul por ml. La respuesta virológica sostenida (RVS12) fue el criterio de valoración principal, que

Adultos sin tratamiento previo - NEUTRINO (estudio 110). NEUTRINO fue un ensayo abierto con un solo grupo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI® en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavinna en sujetos sin tratamiento previo infectados por el genotipo 1, 4, 5 o 6 del VHC en comparación con el control histórico preespecíficado. Los sujetos tratados (N=327) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 19 a 70); el 64 % de los sujetos era de sexo masculino, el 79 % era de raza blanca, el 17 % era de raza negra, el 14 % era de origen hispano o latino, el indice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 18 a 56 kg/m²), el 78 % tenía un nivel basal de ARN del VHC superior a 6 logo Ul

pormi, el 17 % tenía cirrosis, el 89 % tenía el genotipo 1 del VHC, el 9 % tenía el genotipo 4 del VHC, y el 2 % tenía el genotipo 5 o 6 del VHC. La Tabla 6 presenta la RVS 12 correspondientes al grupo de tratamiento con **SOVALDI**® + peginterferón alfa

· ribavirina en sujetos con genotipo 1 ó 4 del VHC. Los datos disponibles sobre los sujetos con genotipo 5 ó 6 del VHC tra ados con **SOVALDI®** + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas eran insuficientes para las recomendaciones de

Tabla 6. Estudio NEUTRINO: RVS12 para sujetos sin tratamiento previo con genotipo 1 o 4 del VHC

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. EE.UU. Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000. D.T.: Olga N. Greco, Farmacéultoa. E.M.A.M.S. Certificado Nº 57812

SOVALDI® (sofosbuvir 400 mg) y HARYONI® (ledipasvir 90 mg - sofosbuvir 400 mg) son marcas comerciales de Gillad Sciences Inc. o sus compañías relacionadas, en los Estados Unidos y otros países.

crónica del VHC con genotipo 1, 2, 3, o 4.

Ensayo Clínico

POSITRON

FUSION

VALENCE

PHOTON-1

RVS general

Resultado en sujetos sin RVS

SOU ALDIP (scrosbury 400 mg) y HARVOR" (lecipasvir 90 mg - scrosbury 400 mg) son marcas comer-ciales de Gillead Sciences, inc., o sus comparifias relacionadas, en los Estados Unidos y otros países. ATRIPLA® (Efavirenz 600 mg- Emtricitabina 200 mg – Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg) es una marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas comer-ciales a las que se hace referencia en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios. ©2015 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados. Fecha última revisión: 10/2015 G00168000-00

Población

Sin Tratamiento (TN) (GT1, 4, 5 o 6)

Sujetos intolerantes, no elegibles

o que no requieren interferón (GT2 o 3

Recaídas anteriores a interferó

o no respondedores (GT2 o 3

o no respondedores (GT2 o 3)

 VHC/VIH-1 co-infectados TN (GT1) VHC/VIH-1 co-infectados TN o recaídas

anteriores a interferón o no

respondedores (GT2 o 3)

Ensayos clínicos en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4

TN o recaídas anteriores a interferón



SOVAL DI® + Peg IFN alfa + RBV por 12 semanas

Las tasas de RVS 12 fueron del 99 % (89/90) en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4 ycon alelo C/C de L28B basal y del 87 % (200/230) en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4 y sin alelos C/C de L28B basal. Se calcula que la RVS12 en pacientes que previamente tuvieron un fracaso terapéutico con el interferón pegiado y la ribavinna se aproximará a la RVS12 observada en los sujetos del estudio NEUTRINO que tenían múltiples factores basales tradicionalmente asociados con una respuesta más baja al tratamiento basado en interferones (Tabla 7). La tasa de RVS 12 en el ensayo NEUTRINO observada en los sujetos del genotipo 1 sin alelos C/C de IL28B, con un nivel de ARN del VHC mayor que 800.000 U/ml y fibrosis F3/F4 según Metavir fue del 71 % (37/52). Ensayos quíncios en sujetos con VHC de cenotipo 2 o 3

allelos C/C de IL28B, con un nivel de ARN del VHC mayor que 800 000 Ul/mi y fibrosis P3/F4 según Metavir fue del 71 % (3/752).

Ensayos clínicos en sujetos con VHC de genotipo 2 o 3

Adultos sin tratamiento previo - F6SSION (estudio 1231), F6SSION fue un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina en comparación con 24 semanas de tratamiento previo que tenían el VHC de genotipos 2 y 3. Las dosis de ribavirina utilizadas en el grupo tratado con SOVALDI® + ribavirina y en el grupo tratado con peginterferón alfa 2a + ribavirina en sujetos sin tratamiento previo que tenían el VHC de genotipos 2 y 3. Las dosis de ribavirina utilizadas en el grupo tratado con SOVALDI® + ribavirina y en el grupo tratado con peginterferón alfa 2a + ribavirina fueron de 1000 1200 mg por día en función del peso y 800 mg por día independientemente del peso, respectivamente. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1.1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia), el genotipo del VHC (2 frente a 3) y el nivel basal de ARN del VHC («6 log» Ul/mi frente a 26 log» Ul/mi). Los sujetos tratados (Ni=499) tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: 19 a 77), el 66 % de los sujetos era de esxor masculino el 87 % era de raza blanca, el 3 % era de raza negra, el 14 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 17 a 52 kg/m²), el 57 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log 10 Ul por mi, el 20 % tenía cirrosis y pessenta la RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina y con peginterferón alfa + ribavirina en sujetos con VHC de genotipo 2. RVS12 para sujetos con genotipo 3 tratados con SOVALDI® + ribavirina duranas fue subóptima; por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Estudio FISSION RVS12 en sujetos sin tratamiento previo con genotipo 2 del VHC

amouye res sujusti inecacion per el genomo 21 recombinate dei viru.

De El denominador para la recidión as la cantidad de sujetos con APN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.

"Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos du-

9. Tasas o	de RVS 12 según la cirr	osis en el estudio	FISSI
	SOVALDI® + RBV 12 semanas	Peg IFN alfa + RBV 24 semanas	
	N=73	N=67	
irrosis		1100-1900	1
No	97 % (59/61)	81 % (44/54)	1
Sí	83 % (10/12)	62 % (8/13)	1

tamiento con SOVALDI® y ribavirina (N=207) en comparación con un placebo (N=71) en sujetos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 3:1 y se estratificaron según 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 era de sexo masculino, el 91 % era de raza blanca, el 5 % era de raza negra, el 11 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 18 a 53 kg/m²), el 70 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log 10 Ul por ml, el 16 % tenía cirrosis, y el 49 % tenía el genotipo 3 del VHC. Las proporciones de sujetos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interference fuero de 10 8 / 4 / 4 / 7 / 7 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 8 / 4 / 7 / 8 / 4 / 8 / rones fueron del 9 %, 44 % y 47 %, respectivamente. La mayoría de los sujetos no había recibido tratamiento previo contra el VHC (81 %). La Tabla 11 presenta las RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina y con placebo en sujetos con VHC de genotipo 2, RVS12 para sujetos con genotipo 3 tratados con SOVALDI® + ribavirina por 12 semanas fue suboptima por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 10.

Venta bajo receta archivada



comprimido recubierto de SOVALDI® contiene: Sofosbuvir

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

SOVALDI® está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de geno-tipo 1, 2, 3 o 4, como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado [ver Estudios clínicos]. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

e alcohol polivinilico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Descripción SOVALDI® (sofosbuvir), es un análogo nucleotídico inhibidor de la polimerasa NS58 del VHC. La denominación del sofosbuvir según la IUPAC es (S) isopropil 2 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato. Su fórmula molecular es C₂₂H₂₂FN₆O₄P, y su peso molecular es 529,45. Tiene la siguiente fórmula estructural: El sofosbuvir es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad 22 mg/ml en el intervalo de pH de 27,7 a 37°C y es ligeramente soluble en agua. Los comprimidos de SOVALDI® se administran por vía oral. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir. Los comprimidos contienen los siguientes ingredientes inactivos: Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, Manitol y Celulosa microcristalina. Los comprimidos están recubiertos, y el material de recubrimiento contiene los siguientes ingredientes inactivos:

Mecanismo de acción

FARMACOLOGIA CLINICA

vir es un antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C [ver Microbiología]. Farmacodinámica

Efecto en el electrocardiograma. Se evaluó el efecto de 400 y 1200 mg de sofosbuvir en el intervalo QTc en un ensayo de examen exhaustivo del intervalo QT, aleatorizado, de dosis únicas, controlado con placebo y principio activo (400 mg de moxifloxacina), con cruzamiento en cuatro períodos, realizado en 59 sujetos sanos. Al administrar una dosis tres veces mayor que la dosis máxima recomendada, SOVALDI® no prolonga el intervalo QTc en una medida que sea clínicamente relevante. Farmacodinámica

la dosis máxma recomendada, SOVALDI® no prolonga el intervalo QTc en una medida que sea clinicamente relevante. Farmacoccinética Absorción, Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS 33 1007 en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Luego de la administración oral de SOVALDI®, el sofosbuvir se absorbió y alcanzó la concentración plasmática máxima al cabo de ~0,5 2 horas posteriores a la dosis, independientemente del nivel de dosis. La concentración plasmática máxima del GS 33 1007 se observó entre las 2 y las 4 horas posteriores a la dosis. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por los genotipos 1 a 6 del VHC a quien De acuerdo con el analisis farmacocinètico poblacional realizado en sujetos infectados por los genotipos 1 a f6 del VHC a quienes se les coadministró ribavirina (con o sin interferón pegilado), los valores medios geométricos del ABC_{oas} del sofosbuvir (Ne-838) y del GS 331007 (N=1695) en estado estacionario fueron de 828 ng•h/ml y 6790 ng•h/ml, respectivamente. En comparación con los sujetos saros a quienes se les administró sofosbuvir como monoterapia (N=272), el ABC_{oas} del sofosbuvir fue un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectos por el VHC. Las ABC correspondientes al sofosbuvir y al GS 331007 fue un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectos por el VHC. Las ABC correspondientes al sofosbuvir y al GS 331007 son casi proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 200 mg a 1200 mg. Efecto de los alimentos. En comparación con las condiciones en ayuno, la administración de una dosis única de SOVALDI® junto con una comida estandarizada de ato contenido graso no afectó de manera sustancial la C_{une}n i el ABC_{oar} del sofosbuvir. La exposición al GS 331007 no se vio aterada en presencia de la comida de ato contenido graso. Por lo tanto, SOVALDI® puede administrarse independientemente de los alimentos.

Sictifi al 353 of the 84 of the 84 of the 84 of the 85 o unión a nucleótidos de triadas de histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación mediada por la vía de biosíntesis de nucleótidos de primidina. La desfosforilación hace que se forme el metabolito nucleosídico GS 331007, que no puede volver a fosforilarse de ma-





Tabla 7. Tasas de RVS 12 de subgrupos seleccionados en el estudio NEUTRINO en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4.

	SOVALDI + Peg IFN alla + RBV por 12 semanas
Cirrosis	//
No	93 % (247/267)
Sí	79 % (42/53)
Raza	
Negra	87 % (47/54)
No negra	91 % (242/266)
Múltiples factores basales	
Genotipo 1, fibrosis F3/F4 según Metavir, sin C/C de IL28B, ARN del VHC >800.000 UI/ml	71 % (37/52)

	SOVALDI® + RBV por 12 semanas N=73°	Peg IFN alfa + RBV por 24 semanas N=67 ^a
RVS 12	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Resultado en sujetos sin RVS12		2000
Fracaso virológico durante el tratamiento	(0/73)	4 % (3/67)
Recidiva ^b	5 % (4/73)	15 % (9/62)
Otros ^c	3(0/73)	4% (3/67)

En la Tabla 9, se presentan las RVS12 correspondientes a los sujetos infectados con VHC de genotipo 2 con irrosis en la situación basal. ISSION en sujetos con VHC de genotipo 2.

	SOVALDI® + RBV 12 semanas	Peg IFN alfa + RBV 24 semanas
	N=73	N=67
sis		
1	97 % (59/61)	81 % (44/54)
	83 % (10/12)	62 % (8/13)

Adultos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones - POSITRON (estudio 107). POSITRON fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI[®] y ribavirina (N=207) en comparación con un placebo (N=71) en sujetos intolerantes, no elegi-

Fracaso virológico durante el tratamien Recidiva^b 9 % (28/319) a. Un sujeto tenta una infección miota de genotipo 1a/1b.
b.El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
c. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguirmento).

En la Tabla 7, se presentan las tasas de respuesta correspondientes a subgrupos seleccionados.