

PROBIRASE®

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:
Sofosbuvir.....400 mg
Manitol, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, lactosa monohidrato micronizada, óxido de hierro amarillo c.s.

ACCION TERAPÉUTICA

Antiviral de acción directa

Código ATC: J05AX15

INDICACIONES

Sofosbuvir está indicado para el tratamiento de la infección por los genotipos 1, 2, 3 ó 4 del virus de la hepatitis C (VHC) crónica como un componente en el régimen de tratamiento antiviral combinado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Sofosbuvir: agente antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C.

Sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa NS5B, ARN - dependiente, del VHC que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un es un nucleótido profármaco que sufre metabolismo intracelular para formar el análogo farmacológicamente activo de uridina trifosfato (GS-461203), el cual puede ser incorporado al ARN del HCV por la Polimerasa NS5B y actúa como un terminador de cadena. En un ensayo bioquímico, GS-461203 inhibió la actividad polimerasa de la NS5B recombinante del genotipo 1b, 2a, 3a y 4a con valores de IC₅₀ que van desde 0,7 a 2,6 micromolar. GS-461203 no es un inhibidor de las ADN y ARN polimerasas humanas, ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial.

Farmacodinamia:

Electrofisiología cardíaca:

En un estudio clínico se observó que a dosis tres veces mayores a la dosis recomendada, sofosbuvir no produce una prolongación QTc con relevancia clínica.

Actividad antiviral:

En los ensayos de replicón de VHC, los valores de CE₅₀ de sofosbuvir enfrentado a replicones de larga duración del genotipo 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y replicones quiméricos 1b que codifican a la NS5B del genotipo 2b, 5a o 6a varían desde 0,014 hasta 0,11 micromolar. La media de los valores de CE₅₀ de sofosbuvir enfrentado a replicones quiméricos que codifican secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de 0,062 micromolar para el genotipo 1a, 0,102 micromolar para el genotipo 1b, 0,029 micromolar para el genotipo 2 y 0,081 micromolar para el genotipo 3a. En ensayos de infección viral, los valores de CE₅₀ de sofosbuvir enfrentado a los genotipos 1a y 2a fueron 0,03 y 0,02 micromolar, respectivamente. La presencia de un 40% de suero humano no tuvo efecto en la actividad anti-VCH de sofosbuvir. La evaluación de sofosbuvir en combinación con el interferón alfa o ribavirina no mostró efectos antagonísticos en la reducción de los niveles de ARN VHC en las células replicón.

Resistencia en cultivos celulares:

Se han seleccionado en cultivos celulares replicones del VHC con susceptibilidad reducida a sofosbuvir para múltiples genotipos incluyendo 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida a sofosbuvir se ha asociado con la sustitución primaria S282T de la NS5B en todos los genotipos de los replicones examinados. Una sustitución M289L se desarrolló junto con la sustitución S282T en los replicones de genotipo 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida de la sustitución S282T en replicones de 8 genotipos confirió una reducción en la susceptibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y una reducción en la capacidad de replicación viral de un 89% a un 99%, en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En ensayos bioquímicos, la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresa la sustitución S282T, demostró una reducción en la susceptibilidad al GS-461203 en comparación con los respectivos tipos silvestres.

Resistencia cruzada:

Los replicones de VHC que expresan la sustitución S282T asociada a la resistencia a sofosbuvir fueron susceptibles a los inhibidores NS5A y a la ribavirina.

Los replicones de VHC que expresan las sustituciones T390I y F415Y asociadas a la ribavirina fueron susceptibles a sofosbuvir. Sofosbuvir fue un agonista activo enfrentado a los replicones de VHC con inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B y variantes resistentes al inhibidor NS5A.

Farmacocinética:

Absorción:

Luego de la administración oral de sofosbuvir, éste fue absorbido observándose un pico de la concentración plasmática aproximadamente a las 0,5-2 horas después de la dosis, independientemente del nivel de dosis. El pico de la concentración plasmática de GS-331007 fue ob-

Pacientes con carcinoma hepatocelular esperando el trasplante hepático:

Administrar sofosbuvir en combinación con ribavirina por un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante hepático, según lo que ocurra primero, para evitar la reinfección por VHC postrasplante.

Pacientes con infección de HCV genotipo 5 ó 6:

La información disponible en sujetos infectados con el genotipo 5 ó 6 de VCH es insuficiente para establecer una dosis recomendada.

Modificación de la dosis:

No se recomienda reducir la dosis de sofosbuvir. Si un paciente presenta una reacción adversa sería potencialmente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina debe ser reducida o discontinuada, en caso de ser apropiado, hasta que la reacción adversa disminuya o decaezca en severidad. Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o discontinuar la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Discontinuación de la dosis:

Si los otros agentes usados en combinación con sofosbuvir están permanentemente discontinuados, sofosbuvir también debe ser discontinuado.

Insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal:

No se puede establecer una dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular estimada, TFGe menor 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (RET) debido a exposiciones superiores (mayores a 20 veces) al metabolito predominante de sofosbuvir.

CONTRAINDICACIONES

Cuando se utiliza sofosbuvir en combinación con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones indicadas para estos agentes son aplicables a las terapias combinadas.

Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

ADVERTENCIAS

Bradicardia severa sintomática cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa para VHC:

En la experiencia de postcomercialización se han reportado casos de bradicardia sintomática y casos que requieren una intervención de marcapasos cuando se coadministra sofosbuvir con amiodarona en combinación con un agente de investigación (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se reportó un paro cardíaco fatal en un paciente que recibía un régimen conteniendo sofosbuvir (ledipasvir/sfosbuvir). La bradicardia generalmente ha ocurrido en cuestión de horas o días, si bien se han observado casos de hasta 2 semanas después de iniciado el tratamiento contra el VHC.

Los pacientes que también reciben beta bloqueantes, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden presentar un riesgo incrementado de bradicardia sintomática con la coadministración de amiodarona. La bradicardia se resuelve generalmente después de la discontinuación del tratamiento para VHC. El mecanismo de este efecto es desconocido.

No se recomienda la coadministración de amiodarona con sofosbuvir en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD).

Para los pacientes que reciben amiodarona, no se disponen de otra alternativa u opción de tratamiento viable, y que serán coadministrados con sofosbuvir y otro AAD:

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de bradicardia severa sintomática.

Es recomendado el monitoreo cardíaco del paciente durante las primeras 48 horas de la coadministración, después de las cuales el monitoreo ambulatorio o automonitoreo de la frecuencia cardíaca debe ocurrir diariamente durante por lo menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes que están recibiendo sofosbuvir en combinación con otro AAD y necesitan comenzar una terapia de amiodarona, debido a que no disponen de otra alternativa ni opción de tratamiento viable, deberían someterse a un monitoreo cardíaco similar al descrito anteriormente.

Debido a la larga vida media de amiodarona, los pacientes que discontinúan el tratamiento con amiodarona justo antes de comenzar la terapia con sofosbuvir en combinación con un AAD, deberían a su vez someterse a un monitoreo cardíaco similar al descrito anteriormente. Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de bradicardia deben recurrir a una evaluación médica inmediatamente. Los síntomas pueden incluir síncope o desmayo, mareo o desvanecimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aire, dolor de pecho, confusión o problemas de memoria.

Riesgo de reducción del efecto terapéutico debido al empleo de inductores de gp-P:

Las drogas inductoras de gp-P en el intestino (por ejemplo rifampicina, Hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y pueden dar lugar a una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. No se recomienda el uso de sofosbuvir combinado con la rifampicina y la Hierba de San Juan.

Riesgo asociado al tratamiento combinado:

Dado que sofosbuvir es usado en combinación con otras drogas antivirales para el tratamiento de la infección por VHC, consulte la infor-

servado entre las 2 y 4 horas después de la dosis. En base al análisis farmacocinético en una población de sujetos infectados con el genotipo 1 al 6 del VCH coadministrados con ribavirina (con o sin interferón pegilado), el AUC₀₋₂₄ promedio en el estado estacionario fue de 969 ngh/ml para sofosbuvir, y de 6.790 ngh/ml para GS-331007, respectivamente. En comparación con los sujetos sanos que recibieron únicamente sofosbuvir, el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue un 60% mayor y el AUC₀₋₂₄ del GS-331007 fue un 39% menor, respectivamente, en sujetos infectados con el VHC. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son aproximadamente proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 200 mg a 1200 mg.

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de sofosbuvir junto con una comida estandarizada de alto contenido graso no afectó sustancialmente la C_{max} o el AUC_{0-inf}. En presencia de una comida de alto contenido graso la exposición a GS-331007 no fue alterada. Por lo tanto, sofosbuvir puede ser administrado independientemente de las comidas.

Distribución:

Sofosbuvir se une aproximadamente al 61-65% de las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 1 µg/ml a 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas es mínima en el plasma humano.

Metabolismo:

Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el análogo nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-461203. La ruta de activación metabólica implica la hidrólisis secuencial del grupo éster carboxílico catalizado por la catepsina A humana (CatA) o la carboxiltransferasa 1 (CES1) y la escisión del fosforamidado 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 a lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad anti-VHC *in vitro*.

Tras una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir, el GS-331007 y el sofosbuvir representaron aproximadamente el 4% y más del 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 oral única de 400 mg de sofosbuvir, la recuperación total promedio de la dosis fue superior al 92%, consistiendo en una recuperación de aproximadamente el 80%, 14%, y 2,5% en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en orina fue GS-331007 (78%) mientras que el 3,5% se recuperó en forma de sofosbuvir.

Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. El promedio de las vidas medias de sofosbuvir y GS-331007 fue 0,4 y 27 horas, respectivamente.

POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de sofosbuvir es de un comprimido recubierto de 400 mg, oral, una vez al día con o sin comidas. Sofosbuvir debe ser administrado en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de VHC. El régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada de sofosbuvir están indicados en la Tabla 1. Para pacientes coinfectedados con VCH/VIH-1, deben seguirse las recomendaciones de dosaje de la Tabla 1.

Tabla 1. Regímenes recomendados de tratamiento y duración

Población de pacientes	Régimen de tratamiento	Duración
Genotipo 1 ó 4	Sofosbuvir + peginterferón alfa, + ribavirina _a	12 semanas
Genotipo 2	Sofosbuvir + ribavirina _a	12 semanas
Genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina _a	24 semanas

a. Consulte la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información de prescripción de peginterferón alfa.

b. La dosis de ribavirina se administra en función del peso (menor a 75 kg = 1000 mg, e igual o mayor a 75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina es administrada oralmente en dos dosis divididas con la comida. Los pacientes con insuficiencia renal (CrCl igual o menor a 50ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la información de prescripción de ribavirina.

Pacientes con el genotipo 1 de VHC que no son aptos para recibir un régimen basado en interferón:

Sofosbuvir en combinación con ribavirina por 24 semanas puede ser considerado como una opción terapéutica para pacientes con infección por el genotipo 1, quienes no son aptos para recibir un régimen basado en interferón. La decisión del tratamiento debe ser guiada por una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales para cada paciente.

mación de prescripción para estas drogas usadas en combinación con sofosbuvir.

Las advertencias y precauciones relacionadas con estas drogas también se aplican a la terapia combinada con sofosbuvir.

Medicamentos relacionados no recomendados:

No se recomienda el uso de Probirase® con otros medicamentos conteniendo sofosbuvir.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones medicamentosas potencialmente significativas:

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de drogas gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), mientras que el metabolito circulante predominante GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son potentes inductores de la gp-P en el intestino (por ejemplo, rifampicina o la Hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, conduciendo a una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir, razón por la cual no es recomendado su empleo concomitante con sofosbuvir. La coadministración de sofosbuvir con fármacos que inhiben la gp-P y/o BCRP, pueden incrementar la concentración plasmática de sofosbuvir sin aumentar la concentración plasmática de GS-331007; en consecuencia, sofosbuvir puede ser coadministrado con la gp-P y/o inhibidores de BCRP.

Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de la gp-P y BCRP por lo cual no se espera que incrementen la exposición a las drogas que son sustratos de estos transportadores. La vía de activación metabólica intracelular de sofosbuvir es mediada generalmente por una hidrolasa de baja afinidad y de alta capacidad y por vías de fosforilación nucleotídica, las cuales es poco probable que sean afectadas por las drogas concomitantes.

En la Tabla 2 se indican las potenciales interacciones medicamentosas con sofosbuvir; esta tabla no incluye toda la información existente.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: puede recomendarse una modificación en la dosis o en el régimen en base a los estudios de interacciones entre drogas o a interacciones previstas.*

Clase de droga concomitante: nombre de la droga	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiaritmicos: Amiodarona	Se desconoce el efecto en las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir.	La coadministración de amiodarona con sofosbuvir en combinación con otro AAD puede resultar en una bradicardia severa sintomática. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda la administración concomitante de amiodarona con sofosbuvir en combinación con otro AAD; en caso de requerirse la coadministración, se recomienda la monitorización cardíaca.
Anticonvulsivantes: Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Oxcarbazepina	↑ sofosbuvir GS-331007	La coadministración de sofosbuvir con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital u oxcarbazepina, se espera que disminuya la concentración de sofosbuvir, dando lugar a una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. Esta coadministración no está recomendada.
Antimicobacterianos: Rifabutina Rifampicina Rifapentina	↑ sofosbuvir GS-331007	La coadministración de sofosbuvir con rifabutina o rifapentina, se espera que disminuya la concentración de sofosbuvir, conduciendo a una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. No se recomienda esta coadministración. No se recomienda la coadministración de sofosbuvir con rifampicina, un inductor intestinal de la gp-P.
Suplementos herbales: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↑ sofosbuvir GS-331007	No se recomienda la coadministración de sofosbuvir con la Hierba de San Juan, un potente inductor intestinal de gp-P.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Tipranavir/ritonavir	↑ sofosbuvir GS-331007	La coadministración de sofosbuvir con tipranavir/ritonavir se espera que disminuya la concentración de sofosbuvir, conduciendo a una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. No se recomienda esta coadministración.

a. Esta tabla no incluye toda la información.

b. ↓ : disminución.

Drogas sin interacciones clínicamente significativas con sofosbuvir:

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 2, la interacción entre sofosbuvir y las siguientes drogas fue evaluada en ensayos clínicos y no es necesario ajustar la dosis para ninguna de las dos drogas: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

Evaluación de interacción con otras drogas:

Los efectos de las drogas coadministradas en la exposición a sofosbuvir y a GS-331007 se presentan en la Tabla 3. Los efectos de sofos-

buvir en la exposición a las drogas coadministradas se indican en la Tabla 4.

Tabla 3. Interacciones entre las drogas: Cambio en los parámetros farmacocinéticos de sofosbuvir y del metabolito circulante predominante GS-331007 en presencia de la droga coadministrada*.

Droga coadministrada	Dosis de la droga coadministrada (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N	Razón media (90% IC) de sofosbuvir y GS-331007 PK con/sin la droga coadministrada. Sin efecto=1			
				Cmax	AUC	Cmin	
Ciclosporina	Dosis única de 600	Dosis única de 400	19	Sofosbuvir	2,54 (1,87/3,45)	4,53 (3,26/6,30)	NA
				GS-331007	0,60 (0,53/0,69)	1,04 (0,90/1,20)	NA
Darunavir (potenciado con ritonavir)	800/100 una vez al día	Dosis única de 400	18	Sofosbuvir	1,45 (1,10/1,92)	1,34 (1,12/1,59)	NA
				GS-331007	0,97 (0,90/1,05)	1,24 (1,18/1,30)	NA
Efavirenz ^b	600 una vez al día	Dosis única de 400	16	Sofosbuvir	0,81 (0,60/1,10)	0,94 (0,76/1,16)	NA
Emtricitabina ^b	200 una vez al día			GS-331007	0,77 (0,70/0,84)	0,84 (0,76/0,92)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato ^c	300 una vez al día	Dosis única de 400	14	Sofosbuvir	0,95 ^b (0,68/1,33)	1,30 ^b (1,00/1,69)	NA
Metadona	30 a 130 una vez al día			GS-331007	0,73 ^b (0,65/0,83)	1,04 ^b (0,89/1,22)	NA
Rilpivirina	25 una vez al 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
Tacrolimus	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 disponible/no aplicable.

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.

b. Comparación basada en los controles históricos.

c. Administrado como un comprimido a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

No se han observado efectos en los parámetros farmacocinéticos de sofosbuvir y GS-331007 con raltegravir.

Tabla 4. Interacciones entre las drogas: Cambio en los parámetros farmacocinéticos de las drogas coadministradas en presencia de sofosbuvir*

Droga coadministrada	Dosis de la droga coadministrada (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N	Razón media (90% IC) de la droga coadministrada PK con/sin sofosbuvir. Sin efecto=1,00		
				Cmax	AUC	Cmin
Norelgestromina	Norgestimato 0,18/0,215/0,25/ etinilestradiol 0,025 una vez al día	400 una vez al día	15	1,07 (0,94/1,22)	1,06 (0,92/1,21)	1,07 (0,89/1,28)
				1,18 (0,99/1,41)	1,19 (0,98/1,45)	1,23 (1,00/1,51)
Raltegravir	400 dos veces al día	Dosis única de 400	19	1,15 (0,97/1,36)	1,09 (0,94/1,26)	0,99 (0,80/1,23)
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	0,57 (0,44/0,75)	0,73 (0,59/0,90)	0,95 (0,81/1,12)
				0,73 (0,59/0,90)	1,09 (0,84/1,40)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato ^b	300 una vez al 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 disponible/no aplicable.

a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.

b. Administrado como un comprimido a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

No se observaron efectos en los parámetros farmacocinéticos de las siguientes drogas coadministradas con sofosbuvir: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona o rilpivirina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa:

Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón alfa para obtener información respecto a la carcinogénesis y mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y ensayos de micronúcleo *in vivo* en ratones.

No se observó un aumento en la incidencia de neoplasmas relacionados con drogas a las mayores dosis ensayadas en ratones y ratas, resultando en un AUC de exposición al metabolito circulante predominante GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces (en ratones) y, 13 y 17 veces (en ratas), masculinas y femeninas respectivamente, de la exposición a la dosis clínica recomendada en humanos.

Tabla 5. Efectos adversos reportados en más del 15% de los sujetos infectados con VHC en cada tratamiento.

	Terapias libres de interferón			Terapias conteniendo interferón	
	Placebo 12 semanas	Sofosbuvir + ribavirina 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina 24 semanas	Peginterferón alfa + ribavirina 24 semanas	Sofosbuvir + Peginterferón alfa + ribavirina 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24%	38%	30%	55%	59%
Cefalea	20%	24%	30%	44%	36%
Náuseas	18%	22%	13%	29%	34%
Insomnio	4%	15%	16%	29%	25%
Prurito	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Astenia	3%	6%	21%	3%	5%
Rash	8%	8%	9%	18%	18%
Disminución del apetito	10%	6%	6%	18%	18%
Escalofríos	1%	2%	2%	18%	17%
Enfermedad tipo influenza	3%	3%	6%	18%	16%
Pirexia	0%	4%	4%	14%	18%
Diarrea	6%	9%	12%	17%	12%
Neutropenia	0%	Menor al 1%	Menor al 1%	12%	17%
Mialgia	0%	6%	9%	16%	14%
Irritabilidad	1%	10%	10%	16%	13%

a. Sujetos que reciben ribavirina en base a su peso corporal (1000 mg por día si pesa menos de 75 kg o 1200 mg por día si pesa 75 kg o más).

b. Sujetos que reciben 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 5, ocurren en un grado de severidad 1 en terapias conteniendo sofosbuvir.

Los eventos adversos más comunes (al menos 20%) de la combinación de sofosbuvir y ribavirina fueron fatiga y cefalea. Los efectos adversos más comunes (al menos 20%) de la terapia combinada de sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, cefalea, náuseas, insomnio y anemia.

Los efectos adversos menos comunes fueron reportados en menos del 1% de los sujetos que recibieron sofosbuvir en una terapia combinada. Estos eventos han sido incluidos debido a su seriedad o evaluación de la potencial relación causal, e incluyen:

Efectos hematológicos:

Panцитopenia (particularmente en pacientes que reciben concomitantemente interferón pegilado).

Desórdenes psiquiátricos:

Depresión severa (particularmente en sujetos con historial preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluyendo la ideación suicida y suicidio.

Anormalidades de laboratorio

En la Tabla 6, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados.

Tabla 6. Porcentaje de pacientes que reportan cambios en los parámetros hematológicos seleccionados.

Parámetros hematológicos	Terapias libres de interferón			Terapias conteniendo interferón	
	Placebo 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina 24 semanas	Peginterferón alfa + Ribavirina 24 semanas	Sofosbuvir + Peginterferón alfa + Ribavirina 12 semanas
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobina (g/dL)					
Menor a 10	0	8%	6%	14%	23%
Menor a 8,5	0	1%	Menor a 1%	2%	2%
Neutrofilos ($\times 10^9/L$)					
Entre 0,5 y 0,75	1%	Menor a 1%	0	12%	15%
Menor a 0,5	0	Menor a 1%	0	2%	5%
Plaquetas ($\times 10^9/L$)					
Entre 25 y 50	3%	Menor a 1%	1%	7%	Menor a 1%
Menor a 25	0	0	0	0	0

a. Sujetos que reciben ribavirina en base a su peso corporal (1000 mg por día si pesa menos de 75 kg o 1200 mg por día si pesa 75 kg o más).

b. Sujetos que reciben 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Aumento de la bilirrubina:

El aumento de la bilirrubina total mayor a 2,5 veces el límite normal superior, no fue observado en ninguno de los sujetos tratados con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y en el 1%, 3%

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad embrionaria o sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas. A la dosis más alta ensayada, el AUC de exposición al metabolito circulante predominante GS-331007 fue de aproximadamente 8 veces la exposición a la dosis clínica recomendada en humanos.

Embarazo Categoría B:

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados con sofosbuvir en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, sofosbuvir debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial al feto.

Si se administra sofosbuvir con ribavirina o peginterferón y ribavirina, el régimen combinado está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. Consulte el prospecto de ribavirina y/o peginterferón para mayor información sobre el uso en hombres y mujeres en edad fértil.

Lactancia:

Se desconoce si sofosbuvir y sus metabolitos están presentes en el leche materna humana. El metabolito circulante predominante GS-331007 fue el principal componente observado en el leche de ratas lactantes, el cual no produjo efectos en las crías lactantes.

Los beneficios de la lactancia materna, en la salud y en el desarrollo, deberán ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por sofosbuvir y cualquier efecto adverso potencial en el lactante por acción de la droga o por la condición maternal subyacente.

Si sofosbuvir es administrado en un régimen conteniendo ribavirina, la información de la ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte el prospecto de ribavirina para obtener mayor información sobre el uso en madres lactantes.

Uso en pediátricos:

No se ha establecido la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de sofosbuvir en pacientes pediátricos (niños menores de 18 años de edad).

Uso geriátrico:

Se ha observado una tasa de respuesta similar entre sujetos mayores de 65 años y sujetos más jóvenes. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.

El análisis farmacocinético de sujetos infectados con VHC entre 19-75 años, no mostró un efecto clínicamente relevante en la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad y eficacia de sofosbuvir no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requieren hemodiálisis. No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Consulte la información de prescripción de ribavirina y peginterferón alfa para pacientes con clearance de creatinina menor a 50 ml/min.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir para los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh Clases A, B o C). La seguridad y la eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes con cirrosis descompensada.

Consulte el prospecto de peginterferón alfa, para obtener información sobre las contraindicaciones en caso de descompensación hepática.

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en pacientes con carcinoma hepatocelular e infectados por el VHC antes de recibir el trasplante hepático fue comparable al observado en los sujetos tratados con sofosbuvir y ribavirina.

La seguridad y eficacia de sofosbuvir no ha sido establecida en pacientes con trasplante posthepático.

El análisis farmacocinético en una población de sujetos infectados con VHC indica que la cirrosis no tiene un efecto clínicamente relevante en la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

Pacientes coinfectados con VHC / VIH - 1:

El perfil de seguridad en sujetos coinfectados con VHC/VIH – 1 fue similar al observado en sujetos mono infectados con VHC.

Raza

Los análisis farmacocinéticos en sujetos infectados con VHC indican que la raza no tiene efectos clínicamente relevantes en la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

Género

No se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre hombres y mujeres para sofosbuvir y GS-331007.

REACCIONES ADVERSAS

Cuando se administra sofosbuvir con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información de prescripción del peginterferón alfa y ribavirina para la descripción de reacciones adversas asociadas con su uso.

En base a ensayos clínicos en los cuales se comparó el perfil de seguridad de los diferentes tratamientos, se observaron las siguientes reacciones adversas (Tabla 5).

y 3% de los sujetos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas y sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron su pico durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento y posteriormente disminuyeron y volvieron a los niveles basales a la 4^a semana posttratamiento. Estos incrementos de bilirrubina no se asociaron con elevaciones de las transaminasas.

Aumento de la creatininasas:

En estudios clínicos, se observó un aumento asintomático, aislado, de la creatininasas igual o mayor a 10 veces el límite normal superior en menos del 1%, 1% y el 2% de los sujetos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Aumento de las lipasas:

Se observaron aumentos asintomáticos, aislados, de las lipasas mayores a 3 veces el límite normal superior en menos del 1%, 2%, 2% y 2% de los sujetos tratados con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas, sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Experiencia postmarketing:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas luego de la aprobación del uso de sofosbuvir. Dado que las reacciones postcomercialización son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Desórdenes cardíacos:

Se han reportado casos de bradicardia severa sintomática en pacientes que reciben amiodarona e inician el tratamiento con sofosbuvir en combinación con otra droga antituberculosa de acción directa para VHC.

SOBREDOSIFICACIÓN

La mayor dosis documentada de sofosbuvir fue una dosis única de 1200 mg de sofosbuvir (tres veces la dosis recomendada) administrada en un estudio clínico en sujetos sanos. En este estudio, no se observaron efectos adversos a esta dosis, y los eventos adversos fueron similares en frecuencia y severidad a los reportados en los pacientes que recibieron placebo y 400 mg de sofosbuvir. Se desconocen los efectos a dosis superiores.

No existe un antídoto específico disponible para la sobredosis con sofosbuvir. Si la sobredosis ocurriera, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar la toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con sofosbuvir consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales, así como también la observación del estado clínico del paciente. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas elimina el 18% de la dosis administrada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Estuche con 2 blísters de 14 comprimidos recubiertos cada uno.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.811

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.



042036-01