

Fozvir

Sofosbuvir

400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de Fozvir contiene: Sofosbuvir 400,00 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry II blanco 85F28751 (*), óxido de hierro amarillo.

(*) Composición de Opadry II blanco 85F28751: alcohol polivinílico; polietilenglicol; talco; dióxido de titanio.

Acción Terapéutica:

Antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C.

Código ATC: J05AX15

Indicaciones y uso:

Fozvir está indicado, como parte de un tratamiento antiviral combinado, para el tratamiento de la infección crónica por el virus hepatitis C (VHC) genotipo 1, 2, 3 o 4.

Características farmacológicas / Propiedades:

Sofosbuvir es una prodroga, que se convierte intracelularmente en metabolito activo y actúa inhibiendo una polimerasa, esencial para la replicación del virus de hepatitis C, actuando como terminador de la cadena.

Sofosbuvir es un inhibidor pangenuítico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleótido que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como NS5B recombinante de los genotipos del VHC 1b, 2a, 3a y 4a con un valor de concentración inhibitoria del 50 % (IC50) comprendido entre 0,7 y 2,6 μM. GS-461203 (el metabolito activo de Sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Actividad antiviral:

En pruebas con replicones del VHC, los valores de concentración efectiva (CE50) de Sofosbuvir frente a replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a fueron de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 y 0,04 μM, respectivamente, y los valores de CE50 de Sofosbuvir frente a replicones químicos 1b de los genotipos 2b, 5a o 6a capaces de codificar la NS5B fueron de 0,014 a 0,015 μM. La CE50 media ± DE de Sofosbuvir frente a replicones químicos capaces de codificar secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de 0,068 ± 0,024 μM para el genotipo 1a (n = 67), de 0,11 ± 0,029 μM para el genotipo 1b (n = 29), de 0,038 ± 0,018 μM para el genotipo 2 (n = 15) y de 0,085 ± 0,034 μM para el genotipo 3a (n = 106). En estas pruebas, la actividad antiviral in vitro de Sofosbuvir frente a los genotipos menos frecuentes 4, 5 y 6 fue similar a la observada para los genotipos 1, 2 y 3.

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

Resistencia:

En cultivos celulares: Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a Sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a Sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5B S282T en todos los genotipos de replicón estudiados.

La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la sensibilidad a Sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89 % o 99 % en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En las pruebas bioquímicas, las polimerasas NS5B recombinantes de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresaban la sustitución S282T mostraron una sensibilidad reducida a GS-461203 en comparación con los tipos salvajes respectivos.

Resistencia cruzada:

Los replicones del VHC que expresaban la sustitución S282T asociada con resistencia a Sofosbuvir fueron sensibles a otras clases de fármacos contra el VHC (inhibidores de proteasa NS3/4a y ribavirina). Los replicones del VHC que expresaron las sustituciones T39I y F41Y asociadas con la ribavirina mostraron susceptibilidad al Sofosbuvir.

Sofosbuvir tuvo actividad contra replicones del VHC con variantes de resistencia a otros antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleótidos de la NS5B, los inhibidores de la proteasa NS3 y los inhibidores de NS5A.

Farmacocinética:

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

Absorción:

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

Efectos de la Alimentación en la Absorción Oral:

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

Se puede administrar Fozvir con o sin alimentos.

Distribución:

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

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

Biotransformación:

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

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

Eliminación:

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

Linealidad/No linealidad:

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Sexo y raza:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de Sofosbuvir se estudió en sujetos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve, moderada o grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) y grave ($\text{TFGe} < 10 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) y en sujetos con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de Sofosbuvir. En comparación con los sujetos con función renal normal ($\text{TFGe} > 80 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), el ABC_{0,inf} de Sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta. En los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC_{0,inf} de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los sujetos con NT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el ABC_{0,inf} de Sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando Sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando Sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. No se pudo determinar con fiabilidad el ABC_{0,inf} de GS-331007 en los sujetos con NT. No obstante, los datos indican una exposición al menos 10 y 20 veces mayor a GS-331007 en la NT en comparación con los sujetos normales cuando Sofosbuvir se administró 1 hora antes ó 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente.

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

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de Sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del fármaco durante 7 días en sujetos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los sujetos con función hepática normal, el ABC_{0,24} de Sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el ABC_{0,24} de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos infectados por el VHC indicaron que la cirrosis no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a Sofosbuvir y a GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de Sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave.

Población pediátrica:

No se ha establecido la farmacocinética de Sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos.

Relación(es) farmacocinética/farmacodinámica(s):

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

Posología y forma de administración:

La posología recomendada es de 1 comprimido diario de Fozvir (conteniendo 400 mg de Sofosbuvir) tomado por vía oral conjuntamente con alimentos o sin estos.

Tomar los comprimidos con una comida grasa, no impacta en la concentración máxima de droga en sangre ni en el área bajo la curva (ABC), sin embargo, tomarlos con alimentos, puede facilitar la digestión.

El comprimido debe tragarse entero, no masticarlo ni machacarlo.

No se recomienda la monoterapia con este medicamento. Fozvir debe utilizarse en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del virus de la hepatitis C.

Existen diferentes esquemas sugeridos en diferentes poblaciones de pacientes, en general se asocia Sofosbuvir 400 mg y ribavirina con o sin peginterferón alfa.

La duración del tratamiento en general se asocia al genotipo del VHC y, la posibilidad o no del paciente de recibir peginterferón.

o- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

b- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

En pacientes con VHC genotipo 1 que no son elegibles para recibir un tratamiento basado en interferón: Puede considerarse el tratamiento con Sofosbuvir combinado con ribavirina durante 24 semanas en aquellos pacientes infectados con genotipo 1, no elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los beneficios y riesgos para el paciente en particular.

c- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

d- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

e- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

f- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

g- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

h- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

i- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

j- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

k- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

l- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

m- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

n- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

o- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

p- la dosis de ribavirina se administra en función al peso (<75kg=1000mg; ≥75kg=1200mg).

La dosis diaria se divide en dos dosis, por vía oral, con las comidas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50ml/min) requieren reducción de la dosis de ribavirina, consulte información para prescripción de ribavirina.

q- consultar la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 ó 4 de VCH en la información para prescripción de peginterferón alfa

frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.
Se describen a continuación las reacciones adversas de datos de estudios clínicos publicados con Sofosbuvir.

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

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

En el siguiente cuadro condensó información de seguridad publicada en estudios clínicos de Sofosbuvir. Se trata de eventos adversos (de cualquier grado y sin tener en cuenta causalidad), que se presentaron en más del 15% de los sujetos, en cualquier grupo de tratamiento.

	Terapias sin interferón		Terapias con interferón		
	Placebo	Sofosbuvir+	Sofosbuvir+	Peginterferón	Sofosbuvir+
12 semanas	ribavirina ^a	ribavirina ^a	alfa+ribavirina	Peginterferón alfa+ribavirina	
n pacientes	71	650	250	243	327
Evento en %	%	%	%	%	%
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	<1	<1	12	17
Mialgia	0	6	9	16	14
Irritabilidad	1	10	10	16	13

a- Dosis de ribavirina según peso corporal: 1000 mg/día, (< 75kg): o bien 1200 mg/día si su peso era ≥75kg.

b- Dosis fija de ribavirina: 800 mg /día.

En dichos estudios, la mayor parte de los eventos reportados fueron de grado 1 (leves) a excepción de la anemia y neutropenia.

Los eventos adversos más comunes (al menos 20%) de la combinación 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.

A continuación se describen otras reacciones adversas, menos frecuentes (<1%), pero que revisten importancia por su seriedad o por la potencial relación causal: pancitopenia (particularmente en pacientes que recibieron pegifadol) y depresión severa (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica), que incluyeron ideación suicida y suicidio.

Alteraciones de laboratorio:

Se observaron algunos cambios en parámetros hematológicos como descenso de hemoglobina <10 g/dl en hasta un 23% de los pacientes de ensayos clínicos. Disminución de la hemoglobina por debajo de 8,5g/dl sólo observado en <2% de pacientes.

Recuento de neutrófilos >0,5 y < 0,75 x 10⁹/L se observó en 12-15% de los pacientes que recibieron regímenes con interferón, y sólo 1% en quienes recibieron Sofosbuvir y ribavirina.

Producindose un descenso de neutrófilos a valores inferiores (< 0,5 x 10⁹/L) en hasta un 5% de quienes recibieron peginterferón y sólo un <1% de los que recibieron regímenes sin este inmunomodulador.

Las plaquetas (en un rango 25-50 x10⁹/L) se vieron reducidas en hasta un 7% de los tratados con regímenes que contenían peginterferón y <3% en quienes no lo recibían.

Respecto a las elevaciones de bilirrubina, se vio que ésta se incrementa en las primeras 2 semanas de tratamiento, luego disminuye y retorna a los niveles basales a las 4 semanas post tratamiento.

Las elevaciones de bilirrubina no se asociaron a elevaciones de transaminasas. Se observó incremento de la bilirrubina en el 1% de los pacientes tratados con peginterferón alfa y ribavirina por 24 semanas y en 3% de los tratados con Sofosbuvir, ribavirina ya sea por 12 o por 24 semanas.

Se observaron elevaciones de creatininas x TOLSN o mayores en <2% de los pacientes tratados en ensayos clínicos que asociaron otras drogas (PEG-RBV).

Se observaron elevaciones aisladas de las lipasas, asimoráticas en <2% de los pacientes tratados en ensayos clínicos de combinación. (PEG-RBV).

En sujetos infectados con VIH el perfil de seguridad de Sofosbuvir y ribavirina fue similar a los observados en pacientes únicamente infectados por virus de la hepatitis C.

Se observó aumento de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (94%) sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos presentó concomitantemente incremento de las transaminasas. Entre los sujetos que no tomaban atazanavir se observó sólo en 2 (1,5%) aumento de la bilirrubina grado 3 o 4, similar a lo observado en publicaciones de pacientes sólo infectados por VHC que reciben Sofosbuvir+ribavirina.

En pacientes en espera de trasplante hepático, infectados por hepatitis C, el perfil de seguridad de Sofosbuvir y ribavirina fue similar al observado en los ensayos clínicos de esas drogas.

Experiencia post comercialización: como se ha mencionado previamente, en pacientes que recibieron Sofosbuvir junto a amiodarona y antivirales de acción directa contra el VHC como daclastavir se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco que requirieron colocación de marcapasos. Dado que las reacciones presentadas durante la comercialización son informadas de modo voluntario por una población de fármano indeterminado, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Sobredosis:
Si se produce una sobredosis se debe monitorear en el paciente signos de toxicidad. No se dispone de antídoto específico. El tratamiento consiste en medidas de soporte incluyendo monitoreo de signos vitales y observación clínica. Una sesión de 4hs de hemodiálisis puede remover el 18%

de la dosis administrada.

La dosis más alta de Sofosbuvir a la que voluntarios sanos fueron expuestos fue 1200 mg y con dicha dosis no se observaron efectos no deseados y los eventos adversos observados tuvieron frecuencia e intensidad similares a los informados en los grupos de tratamiento con placebo y 400 mg de Sofosbuvir. Se desconocen los efectos de dosis superiores.

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

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGÍA: 0800-333-0160

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Manéjuese el frasco bien cerrado, en lugar seco, a temperatura entre 15°C y 30°C. El producto puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentaciones:

Envases conteniendo:

- 1 Frasco de 28 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.
- 3 Frascos de 28 comprimidos recubiertos con cápsulas deshumidificadora cada frasco (84 comprimidos recubiertos).

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

• **Lea esta información antes de comenzar a tomar Fozvir y consérvela, ya que podría tener que volver a leerla.**

• **Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico**

• **Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.**

• **No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.**

• **Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.**

• **Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- Fozvir es un comprimido recubierto, para ingerir entero por vía oral, 1 vez al día solamente. Puede tomarlo con o sin alimentos. No lo parte, no lo utilice por otra vía.
- Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.
- Utilice este medicamento por el tiempo indicado por su médico: No prolongue ni tampoco corte el tratamiento por decisión propia sin consultar con su médico.
- Recuerde solicitar a su médico nueva receta antes de finalizar el envase del medicamento para evitar omitir dosis.

¿Cómo se usa Fozvir?

Siga estrictamente las indicaciones de su médico para su utilización.

La dosis habitual recomendada es de 1 (un) comprimido por día, acompañado o no de alimentos. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar el medicamento.

Trague el comprimido entero. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que su sabor es muy amargo. Sofosbuvir debe utilizarse siempre como parte de un esquema combinado de medicamentos para tratar la hepatitis C. Si tiene inconvenientes en traguar comprimidos convérselo con su médico.

No olvide tomar ninguna dosis de Fozvir, si omite una dosis, y se da cuenta debe tomar el comprimido lo más pronto posible. No tome más de una dosis de 400 mg de Sofosbuvir en un mismo día (evite tomar dos dosis en un intervalo corto de tiempo). Si accidentalmente ingiere más cantidad de Sofosbuvir que lo recomendado, debe contactar a su médico o bien llamar o dirigirse a un centro de intoxicaciones.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables?

Al igual que todos los medicamentos Sofosbuvir puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Con la toma de Sofosbuvir combinado con ribavirina se han reportado los siguientes efectos adversos:

- Cansancio
- Dolor de cabeza

Con la toma de Sofosbuvir combinado con ribavirina y peginterferón alfa se han observado los siguientes efectos secundarios:

- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Nauseas
- Dificultad para dormir
- Bajo recuento de glóbulos rojos.

Si ud. tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Los mencionados anteriormente son algunos de los posibles efectos secundarios. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Qué hacer ante una sobredosis?

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160
- Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Presentaciones:

Envases conteniendo:

- 1 Frasco de 28 comprimidos recubiertos, con cápsula deshumidificadora.
- 3 frascos de 28 comprimidos recubiertos con cápsulas deshumidificadora cada frasco (84 comprimidos recubiertos).

¿Cómo conservar este medicamento?

Conservar en su envase original, cerrado, en lugar seco a temperatura entre 15°C y 30°C. El producto puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT

responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.203

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.y A.,

Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Última revisión: Noviembre / 2016

