

Fozvir® Sofosbuvir 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Fozvir® contiene: Sofosbuvir 400 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, polietilenoglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Código ATC: J05AX15

INDICACIONES

Adultos:

Fozvir® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el virus de hepatitis C (HCV) como componente de un régimen antiviral combinado.

• Infección por genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis en estadio compensado para su uso en combinación con interferón pegilado alfa y ribavirina.

• Infección por genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis en estadio compensado para su uso en combinación con ribavirina.

Pediatría:

Fozvir® está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos de 12 años o mayores, que pesen 35 kg o más con infección crónica por genotipo 2 o 3 del virus de hepatitis C (HCV) sin cirrosis o con cirrosis en estadio compensado para el uso en combinación con ribavirina.

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 pangenuptípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En ensayos bioquímicos el GS-461203 inhibió la actividad polimerasa de la NS5B recombinante de los genotipos del VHC 1b, 2a, 3a y 4a con un valor de concentración inhibitoria del 50% (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 ó 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 replicones 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 0,035 ± 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% a 99% en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En las pruebas bioquímicas, las polimerasas NS5B recombinantes de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresaban la sustitución S282T mostraron una sensibilidad reducida a GS-461203 en comparación con los tipos salvajes respectivos.

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 T390I y F415Y 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 nucleosídicos de la NSSB, los inhibidores de la proteasa NS3 y los inhibidores de NSSA.

Farmacocinética:

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

Absorción:

Las propiedades farmacocinéticas de Sofosbuvir y su principal metabolito circulante GS-331007 se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Tras la administración oral, Sofosbuvir se absorbió rápidamente y la concentración plasmática máxima se observó unas 0,5-2 horas después de la administración, independientemente de la dosis. La concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó de 2 a 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 (n = 986), el ABC₀₋₂₄ 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 ABC₀₋₂₄ 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, incluyendo el transportador de aniones orgánicos (TAO) 1 ó 3, el TCO 2, la proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2, la glicoproteína P, el BCRP ni el transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos 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 EMFCT 1.

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

Biotransformación:

Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo de los nucleosídos farmacológicamente activos GS-461203. La vía de activación metabólica engloba una hidrólisis secundarial del resto de carboxísterol catalizado por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamido 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 nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [14C]-Sofosbuvir, Sofosbuvir y GS-331007 representaron aproximadamente el 4% y > 90% de la exposición sistémica relacionada con el fármaco (suma del 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 era GS-331007 (78%), mientras que el 3,5% se recuperó en forma de Sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de Sofosbuvir y de GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Linealidad/No linealidad:

La linealidad de la dosis de Sofosbuvir y su principal metabolito, GS-331007, se evaluó en sujetos sanos en condiciones de ayuno. Las 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 (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y en sujetos con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de Sofosbuvir. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²), el ABC₀₋₂₄ de Sofosbuvir fue un 61%, un 10% y un 171% más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC₀₋₂₄ 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 ABC₀₋₂₄ 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 la fiabilidad del ABC₀₋₂₄ 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 ABC₀₋₂₄ de Sofosbuvir fue un 126% y un 143% más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el ABC₀₋₂₄ 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:

La farmacocinética de Sofosbuvir y GS-331007 fue evaluada en pacientes pediátricos (mayores a 12 años) con hepatitis C crónica, portadores de genotipos 2 y 3 a los que se les administró 400 mg de Sofosbuvir. La exposición sistémica fue similar a la observada en adultos. No se ha establecido la farmacocinética de Sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos menores de 12 años.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámicas(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

Antes de iniciar el tratamiento con Fozvir® es de buena práctica detectar en los pacientes infección actual o previa por el virus de hepatitis B (HBV) mediante el análisis del antígeno de superficie (HBsAg) y del anticuerpo anticore (anti-HBc).

Dosis recomendada en adultos:

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

Administrar Fozvir® en combinación con ribavirina o en combinación con interferón alfa pegilado y ribavirina para el tratamiento de la infección por el HCV.

Para los pacientes coinfectados por HIV y HCV se aconseja seguir las recomendaciones de la tabla a continuación.

Régimen y duración de tratamiento recomendado en pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3 o 4 de HCV

	Población de pacientes	Régimen de tratamiento y duración
Genotipo 1 o 4	Sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A).	Sofosbuvir + interferón pegilado® + ribavirina**, durante 12 semanas.
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y experiencia en el tratamiento*** sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A).	Sofosbuvir + ribavirina**, durante 12 semanas.
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y experiencia en el tratamiento*** sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A).	Sofosbuvir + ribavirina**, durante 24 semanas.

*: consultar la información para prescribir de interferón alfa pegilado en pacientes con genotipo 1 o 4 de HCV.

**: la dosis de ribavirina se ajusta por peso (< 75 kg = 1000 mg y ≥ 75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina debe ser administrada por vía oral en dos dosis divididas con los alimentos. Los pacientes con insuficiencia renal requieren reducción de la dosis.

***: los pacientes con experiencia en el tratamiento han suspendido un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

Pacientes con VHC genotipo 1 que no son elegibles para recibir un tratamiento basado en interferón

Fozvir® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción de tratamiento para los pacientes con infección por genotipo 1 de VHC que no son elegibles para recibir interferón. La decisión del tratamiento debe guiarse por la evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente individual.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado

Administrarse Fozvir® en combinación con ribavirina hasta 48 semanas o hasta el momento de realización del trasplante de hígado (lo que ocurra primero) para prevenir la reinfección por VHC después del trasplante.

Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 años o mayores

La dosis recomendada de Fozvir® en pacientes pediátricos de 12 años o mayores (con un peso de al menos 35 kg) es de 1 comprimido diario de Fozvir® (conteniendo 400 mg de Sofosbuvir) tomado por vía oral conjuntamente con alimentos o sin estos, en combinación con ribavirina.

Para los pacientes coinfectados por HIV y HCV se aconseja seguir las recomendaciones de la tabla de abajo.

Régimen y duración de tratamiento recomendado en población pediátrica en niños de 12 años y mayores que pesen al menos 35 kg.

	Población de pacientes	Régimen de tratamiento y duración
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento* sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A).	Sofosbuvir + ribavirina**, durante 12 semanas.
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento* sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A).	Sofosbuvir + ribavirina**, durante 24 semanas.

*: los pacientes con experiencia en el tratamiento han suspendido un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

**: Dosis recomendada para la ribavirina en la terapia de combinación con Fozvir® para pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen al menos 35 kg.

Peso corporal y Dosis diaria de ribav

del antiviral, por lo que se desaconseja el uso concomitante.

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de Sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico. Por este motivo, no se debe administrar Sofosbuvir de forma concomitante con inductores conocidos de la glucoproteína P.

Inhibidores de la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de Sofosbuvir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Debe informarse a los pacientes que se han notificado fatiga y alteraciones de la atención, mareo y visión borrosa durante el tratamiento con Sofosbuvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Fármacos sin interacciones clínicamente significativas: No requieren ajuste de dosis: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

Carcinogénesis, Mutagenésis y Trastornos de la fertilidad:

Carcinogénesis y mutagenésis: tener en cuenta que Sofosbuvir habitualmente se administra con ribavirina y peginterferón alfa. Se demostró que la ribavirina es genotóxica en varias pruebas *in vitro* e *in vivo*. La ribavirina no fue oncoatóxica en un estudio de 6 meses realizado con ratones transgénicos p53+/ni en un estudio de 2 años sobre carcinogenicidad en ratas. Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de análisis *in vitro* o *in vivo*, que incluyó pruebas de mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana y micronúcleos de ratón *in vivo*. Se realizaron estudios de carcinogénesis con Sofosbuvir en ratones y ratas, los que tuvieron dos años de duración. A los ratones machos se les administraron dosis de hasta 200 mg/kg/día, y de hasta 600 mg/kg/día a las hembras; mientras que tanto las ratas macho como las hembras recibieron dosis de hasta 750 mg/kg/día. No se observaron incrementos en la incidencia de neoplasias vinculadas a medicamentos con las dosis más altas evaluadas en ratones y ratas, las que dieron lugar a una exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS331007 7 y 30 veces mayor (en ratones macho y hembra) y 13 y 17 veces mayor (en ratas macho y hembra) que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

Deterioro en la fertilidad: se debe consultar la información para prescribir de ribavirina y/o peginterferón. El Sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embrionofetal ni en la fertilidad cuando se evaluó en ratas.

Con la dosis más alta evaluada, la exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS331007 fue aproximadamente 8 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

Métodos anticonceptivos en mujeres y hombres: las mujeres en edad fértil o sus parejas masculinas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante un tiempo después de finalizado (ver prospecto de ribavirina). Como se recomienda el uso de Sofosbuvir asociado a ribavirina y peginterferón debe extremarse los cuidados para evitar embarazo durante el tratamiento, tanto en las mujeres tratadas, como en las parejas femeninas de pacientes varones.

Usos en poblaciones específicas

Embarazo: si Fozvir® se administra con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja femenina está embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón alfa para obtener más información sobre los riesgos asociados del uso durante el embarazo de ribavirina y peginterferón alfa.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con Sofosbuvir en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, sólo debe utilizarse Fozvir® en embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Sin embargo, tener en cuenta que si se coadministra con ribavirina o peginterferón, este régimen está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja femenina está embarazada.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales en el desarrollo fetal en ratas y conejos a las máximas dosis analizadas. Sofosbuvir fue administrado por vía oral en ratas embarazadas (hasta 500 mg/kg/día) y conejos (hasta 300 mg/kg/día) en los días de gestación 6 a 18 y 6 a 19, respectivamente, y también a ratas (dosis orales hasta 500 mg/kg/día) en día de gestación 6 a lactancia/post-parto día 20. No se observaron efectos significativos en el desarrollo embriofetal (ratas y conejos) o pre/postnatal (ratas) que recibieron las dosis más altas evaluadas. Las exposiciones sistémicas (ABC) al metabolito predominante circulante de Sofosbuvir (GS-331007) fueron 5 veces (en ratas) y 12 veces (en conejos) la exposición en humanos a la DHR, con exposiciones crecientes durante la gestación aproximadamente de 5 a 10 (ratas) y de 12 a 28 (conejos) veces la exposición en humanos con la DHR. En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, la exposición sistémica materna (ABC) a GS-331007 fue 6 veces la exposición en humanos a la DHR. El riesgo previo de defectos mayores al nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. En la población general en Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos mayores al nacimiento y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es 2–4% y 15–20%, respectivamente.

Lactancia: se desconoce si Sofosbuvir y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que el metabolito GS331007 se excreta en la leche de ratas lactantes, sin efecto en las crías amamantadas.

Deberá considerarse el beneficio de salud y de desarrollo de la lactancia materna junto a la necesidad clínica de la madre para utilizar Fozvir®, ponderando cualquier potencial efecto adverso sobre el niño. Se recuerda que si se administra con un régimen que contiene ribavirina, debe considerarse su efecto y sus recomendaciones en esta etapa.

Datos en animales: no se observaron efectos del Sofosbuvir sobre el crecimiento y el desarrollo postnatal en crías lactantes a la dosis más alta probada en ratas. La exposición sistémica materna (ABC) al metabolito predominante circulante de Sofosbuvir (GS-331007) fue aproximadamente 12 veces la exposición en humanos a la DHR, con exposición de aproximadamente 2% de aquella exposición materna observada en crías lactantes en el día 10 de lactancia. En un estudio de lactancia, los metabolitos de Sofosbuvir (primordialmente GS-331007) fueron excretados en la leche de ratas lactantes seguidas de una administración oral de una dosis única de Sofosbuvir (20 mg/kg) en el día de lactancia 2, con concentraciones de leche de aproximadamente 10% de aquellas concentraciones plasmáticas maternas observadas 1 hora post-dosis.

Empleo en pediatría: no se han establecido la seguridad ni eficacia en niños menores de 12 años de edad o menos de 35 kg, con genotipo 2 y 3. Tampoco en pacientes pediátricos con VHC genotipo 1 o 4.

Uso en geriatría: las tasas de respuesta observadas en mayores de 65 años fueron similares a las observadas en pacientes más jóvenes. No se requiere ajuste de dosis en este grupo etáreo.

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, no se requiere ajuste de dosis de Sofosbuvir. En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min / 1,73 m²) o en enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis no se han establecido la seguridad ni eficacia de Sofosbuvir, por lo tanto no se puede sugerir un ajuste de dosis. Consultar además la información para prescribir de ribavirina y peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con CrCl < 50 ml/min.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajustar la dosis de Sofosbuvir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child Pugh A, B o C). No se ha establecido la seguridad ni eficacia de Sofosbuvir en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte el prospecto de peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en insuficiencia hepática.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado: el perfil de seguridad de Sofosbuvir y ribavirina en pacientes con carcinoma hepatocelular e infectados por VHC antes de recibir el trasplante hepático fue comparable al observado en sujetos tratados con Sofosbuvir y ribavirina. En un estudio abierto que evaluó la eficacia del tratamiento con Sofosbuvir y ribavirina en pacientes con VHC con carcinoma hepatocelular, 61 sujetos, 41 se sometieron a un trasplante de hígado luego de hasta 48 semanas de tratamiento; 37 sujetos tenían un nivel de ARN del VHC menor que LLOQ (límite inferior de cuantificación (lower limit of quantification)) en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT) fue del 64% (23/36) en los 36 sujetos evaluables que alcanzaron el momento de evaluación a las 12 semanas posteriores al trasplante.

Pacientes post trasplante hepático: no se evaluó la eficacia y seguridad de Sofosbuvir en pacientes que se trataron luego de haber recibido trasplante hepático.

Pacientes con infección por VHC genotipo 5 o 6: los datos disponibles son insuficientes para realizar recomendaciones de tratamiento en estos pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de Sofosbuvir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Debe informarse a los pacientes que se han notificado fatiga y alteraciones de la atención, mareo y visión borrosa durante el tratamiento con Sofosbuvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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.

El siguiente cuadro condensa 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+ribavirina*	Sofosbuvir+ribavirina*	Peginterferón alfa+ribavirina	Sofosbuvir+Peginterferón alfa+ribavirina
	12 semanas	12 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas
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
Escolofrías	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, (< 75 kg); 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 interferón alfa pegilado) 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 8,5 g/dl sólo observado en < 2% de pacientes.

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

Se observó un descenso de neutrófilos a valores inferiores (< 0,5 × 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 × 10⁹/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 vió 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 10LSN o mayores en < 2% de los pacientes tratados en ensayos clínicos que asociaron otras drogas (PEG-RBV).

Se observaron elevaciones aisladas de las lipasas, asintomáticas 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.

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes pediátricos mayores de 12 años (> 35 kg) con genotipos 2 y 3, los eventos adversos reportados fueron consistentes con los observados en la población adulta.

Experiencia post comercialización: como se ha mencionado previamente, en pacientes que recibían Sofosbuvir junto a amiodarona y antivirales de acción directa contra el VHC como daclovastavir 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 tamaño 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 sostén incluyendo monitoreo de signos vitales y observación clínica. Una sesión de 4 hs de hemodialisis 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 sobredosisación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro 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 Phoenix: 0800-333-3532.

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, converselas 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.

¿Qué es Fozvir® y para qué se utiliza?

Fozvir® es un medicamento de venta bajo receta, que se administra con otros medicamentos antivirales, para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1, 2, 3 y 4 en adultos:

- en combinación con interferón pegilado y ribavirina para tratar pacientes con infección por genotipo 1 o 4
- en combinación con ribavirina en pacientes con infección por genotipo 2 o 3