

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

1 INDICACIONES Y USO

SOVALDI es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (VHC) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

- Se ha establecido la eficacia de SOVALDI en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del VHC, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de Milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el VHC/VIH-1 [ver *Posología y administración (2)*, *Uso en poblaciones específicas (8)* y *Estudios clínicos (14)*].

NOTA:

Deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con SOVALDI:

No se recomienda la monoterapia con SOVALDI para el tratamiento de la HCC.

El régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes [ver *Posología y administración (2)*].

La respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus [ver *Uso en poblaciones específicas (8)* y *Estudios clínicos (14)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de SOVALDI consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

SOVALDI debe emplearse en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de la HCC en adultos. En la Tabla 1, se indican el régimen recomendado y la duración del tratamiento para la politerapia con SOVALDI®.

Tabla 1 Regímenes recomendados y duración del tratamiento para la politerapia con SOVALDI en pacientes mono infectados por el VHC y en pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1

	Tratamiento	Duración
Pacientes con HCC de genotipo 1 o 4	SOVALDI® + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b	12 semanas
Pacientes con HCC de genotipo 2	SOVALDI + ribavirina ^b	12 semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Pacientes con HCC de genotipo 3	SOVALDI + ribavirina ^p	24 semanas
---------------------------------	-----------------------------------	------------

- a. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.
- b. La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

El tratamiento con SOVALDI en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes con HCC infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferones [*ver Uso en poblaciones específicas (8.8) y Estudios clínicos (14.4)*]. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado

Se recomienda el tratamiento con SOVALDI en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante [*ver Uso en poblaciones específicas (8.9)*].

2.2 Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de SOVALDI.

Genotipos 1 y 4:

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Genotipos 2 y 3:

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con la ribavirina, se debe modificar o suspender la dosis de ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. La Tabla 2 proporciona las pautas para modificar y suspender la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiológico del paciente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tabla 2 Pautas para modificar la dosis de ribavirina coadministrada con SOVALDI®

Valores de laboratorio	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día ^a si:	Suspender la ribavirina si: ^b
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución ≥ 2 g/dl en la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de administrar una dosis reducida durante 4 semanas

- a. La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas.
- b. Una vez que se haya interrumpido la administración de la ribavirina debido a una anomalía de laboratorio o una manifestación clínica, se puede intentar reiniciar el uso de la ribavirina en dosis de 600 mg por día y luego incrementar la dosis a 800 mg por día. Sin embargo, no se recomienda aumentar la dosis de ribavirina hasta la dosis asignada originalmente (de 1000 mg a 1200 mg por día).

2.3 Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con SOVALDI®, también debe suspenderse el uso de SOVALDI®.

2.4 Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

SOVALDI está disponible en comprimidos recubiertos de color blanco con forma de cápsula, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción “GSI” sobre un lado y “7977” sobre el otro. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir.

4 CONTRAINDICACIONES

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

El tratamiento combinado de SOVALDI con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina [ver *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Embarazo: Uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos [ver *Contraindicaciones (4)*]. Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento.

Cuando se administre SOVALDI en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo. No hay datos acerca de la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos en las mujeres que toman SOVALDI®; por lo tanto, deben emplearse dos métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento con SOVALDI y ribavirina concomitante [ver *Contraindicaciones (4)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina.

5.2 Uso con inductores potentes de la gp-P

Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de SOVALDI®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san Juan junto con SOVALDI [ver *Interacciones medicamentosas (7.2)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas observadas en la experiencia en ensayos clínicos

SOVALDI debe administrarse con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de la seguridad de SOVALDI se basa en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron 650 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI +

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

ribavirina (RBV) durante 12 semanas, 98 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI + ribavirina durante 16 semanas, 250 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI + ribavirina durante 24 semanas, 327 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas, 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI + ribavirina durante 12 semanas, <1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron SOVALDI+ peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

En la Tabla 3, se indican los eventos adversos emergentes del tratamiento observado en ≥ 15 % de los sujetos en los ensayos clínicos. Se ha confeccionado una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con SOVALDI + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con SOVALDI + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Tabla 3 Eventos adversos emergentes del tratamiento (todos los grados) informados en ≥ 15 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI [®] + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN alfa + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
Dolor de cabeza	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 %	6 %	6 %	12 %	21 %
Astenia	3 %	6 %	21 %	3 %	5 %
Erupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
Disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
Escalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
Enfermedad pseudogripal	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. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥ 75 kg).

b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 3 se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían SOVALDI[®].

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (<1 %): Las siguientes reacciones farmacológicas adversas se produjeron en <1 % de los sujetos que recibieron SOVALDI bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debidos a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Anomalías de laboratorio:

En la Tabla 4, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se ha confeccionado una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Tabla 4 Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI® + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI® + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI® + Peg-IFN + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobina (g/dl)					
<10	0	8 %	6 %	14 %	23 %
<8,5	0	1 %	<1 %	2 %	2 %
Neutrófilos (x10 ⁹ /l)					
≥0,5 - <0,75	1 %	<1 %	0	12 %	15 %
<0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %
Plaquetas (x10 ⁹ /l)					
≥25 - <50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %
<25	0	0	0	0	0

a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).

b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina

No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con SOVALDI+ peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, SOVALDI+ ribavirina por 12 semanas y SOVALDI+ ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa

La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en <1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, SOVALDI+ peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y SOVALDI+ ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas

Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en <1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con SOVALDI+ peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, SOVALDI+ ribavirina por 12 semanas, SOVALDI+ ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Posibilidad de interacciones medicamentosas

Después de la administración oral de SOVALDI® , el sofosbuvir se convierte rápidamente en el metabolito predominante en circulación GS-331007, que representa más del 90 % de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco, mientras que el sofosbuvir precursor representa aproximadamente el 4 % del material relacionado con el fármaco [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. En los estudios de farmacología clínica, se monitorearon tanto el sofosbuvir como el GS-331007 a los fines de los análisis farmacocinéticos.

El sofosbuvir es un sustrato del transportador farmacológico gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), mientras que el GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de SOVALDI®; por ello, estos fármacos no deben utilizarse con SOVALDI® [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]. La coadministración de SOVALDI con fármacos que inhiben la gp-P y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin que se incremente la concentración plasmática de GS-331007; por consiguiente, SOVALDI puede coadministrarse con inhibidores de la gp-P y/o la BCRP. El sofosbuvir y el GS-331007 no son inhibidores de la gp-P y la BCRP, por lo que no se prevé que aumenten las exposiciones de fármacos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular del sofosbuvir está mediada por hidrolasas de baja afinidad y alta capacidad en general y por vías de fosforilación de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

nucleótidos con pocas probabilidades de verse afectadas por fármacos concomitantes [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas

En la Tabla 5, se resume la información sobre las interacciones medicamentosas de SOVALDI con posibles fármacos concomitantes. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en las posibles interacciones medicamentosas que pueden tener lugar con SOVALDI®. La tabla no es una lista exclusiva [ver *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Tabla 5 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista^a

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Anticonvulsivos: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración. SOVALDI no debe administrarse con rifampicina, un inductor potente de la gp-P intestinal [ver <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>].
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp-P intestinal [ver <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>].
Inhibidores de la proteasa del VIH: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución.

7.3 Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con SOVALDI®

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 5, se evaluaron las interacciones entre SOVALDI y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos [ver *Farmacología clínica (12.3)*]: ciclosporina,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolimús o tenofovir disoproxil fumarato.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría X para el embarazo: Uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina

Se debe tener extrema precaución de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones mientras tomen esta combinación. Las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino no deben recibir ribavirina, a menos que estén utilizando dos métodos anticonceptivos eficaces mientras están en tratamiento con ribavirina y durante 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. No hay datos acerca de la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos en las mujeres que toman SOVALDI®. Por lo tanto, deben emplearse dos métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con SOVALDI y ribavirina concomitante [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Para las pacientes coinfectadas por el VHC/VIH 1 y que toman antirretrovirales concomitantes, existe un registro de embarazos expuestos a antirretrovirales que se encuentra disponible en el sitio web www.apregistry.com/.

Datos en animales

Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina; por lo tanto, la ribavirina está contraindicada en las mujeres embarazadas y en las parejas de sexo masculino de las mujeres que estén embarazadas [ver Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1), y ver el prospecto de la ribavirina]. Los interferones tienen efectos abortivos en animales, y debe suponerse que también tienen potencial abortivo en los seres humanos [ver el prospecto del peginterferón alfa].

Categoría B para el embarazo: SOVALDI®

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con SOVALDI en mujeres embarazadas.

Datos en animales

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

8.3 Madres en período de lactancia

No se sabe si SOVALDI y sus metabolitos se encuentran presentes en la leche materna humana. El metabolito predominante en circulación GS-331007 fue el componente principal observado en la leche de las ratas lactantes, sin efecto en las crías amamantadas. Debido a la posibilidad de reacciones adversas causadas por el fármaco en los bebés amamantados, se debe decidir entre suspender la lactancia o suspender el tratamiento con regímenes que incluyen ribavirina, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

SOVALDI se administró a 90 sujetos de 65 años o más. Las tasas de respuesta observadas en los sujetos mayores de 65 años fueron similares a las de los sujetos más jóvenes en los diversos grupos de tratamiento. No se aconseja un ajuste de la dosis de SOVALDI en los pacientes geriátricos [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

8.6 Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis de SOVALDI en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI en pacientes con disfunción renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal (ERT) que requieren hemodiálisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver *Posología y administración* (2.4) y *Farmacología clínica* (12.3)]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con CrCl <50 ml/min.

8.7 Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de SOVALDI en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh). No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI en pacientes con cirrosis descompensada [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en casos de descompensación hepática.

8.8 Pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 [ver *Estudios clínicos* (14.4)]. Consulte la sección de Posología y administración (2.1) para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1. El perfil de seguridad en los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 fue similar al perfil observado en los sujetos mono infectados por el VHC. Se observó un nivel elevado 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 aumentos concomitantes de transaminasas. Entre los sujetos que no recibieron atazanavir, se observó un nivel elevado de bilirrubina total de grado 3 o 4 en 2 (1,5 %) sujetos, similar a la tasa observada en los sujetos mono infectados por el VHC que recibieron SOVALDI+ ribavirina en los ensayos de fase 3 [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

8.9 Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado

Se estudió el efecto de SOVALDI en sujetos infectados por el VHC con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado en un ensayo clínico abierto en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI y la ribavirina administrados antes del trasplante para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante. El criterio de valoración principal del ensayo fue la respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT), definida como el nivel de ARN del VHC < límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantification*, LLOQ) al cabo de 12 semanas de haber efectuado el trasplante. Los sujetos infectados por el VHC, independientemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que reúne los criterios de Milán (definidos como la presencia de un tumor con un diámetro máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelulares únicos y no más de tres nódulos tumorales, cada uno con un diámetro máximo de 3 cm, en pacientes con tumores múltiples y sin manifestaciones extrahepáticas del cáncer ni evidencia de invasión vascular del tumor) recibieron 400 mg de SOVALDI y 1000-1200 mg de ribavirina por día en función del peso durante 24-48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que sucediera en primera instancia. Se llevó a cabo un análisis provisional sobre 61 sujetos que recibieron SOVALDI y ribavirina; 45 sujetos tenían el genotipo 1 del VHC; 44 sujetos tenían un puntaje basal de Child-Pugh-Turcotte (CPT) inferior a 7 y todos los sujetos tenían un puntaje basal no ajustado ≤ 14 en el modelo para enfermedad hepática terminal (*model for end-stage liver disease*, MELD). De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a un trasplante de hígado luego de hasta 48 semanas de tratamiento con SOVALDI y ribavirina; 37 sujetos tenían un nivel de ARN del VHC < LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT) es del 64 % (23/36) en los 36 sujetos evaluables que alcanzaron el momento de evaluación a las 12 semanas posteriores al trasplante. El perfil de seguridad de SOVALDI y la ribavirina en los sujetos infectados por el VHC antes del trasplante de hígado fue similar al perfil observado en los sujetos tratados con SOVALDI y ribavirina en los ensayos clínicos de fase 3.

8.10 Pacientes luego de un trasplante de hígado

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI en pacientes luego de un trasplante de hígado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

8.11 Pacientes con HCC infectados por el genotipo 5 o 6 del VHC

Los datos disponibles sobre los sujetos infectados por el genotipo 5 o 6 del VHC son insuficientes para emitir recomendaciones sobre la administración de dosis.

10 SOBREDOSIS

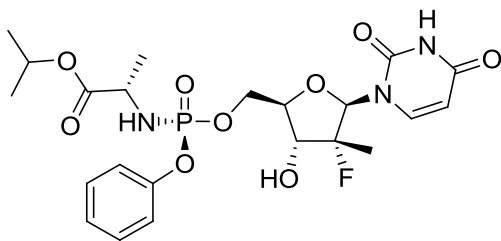
La dosis más alta de sofosbuvir que se ha documentado consistió en una dosis única supratrapéutica de 1200 mg de sofosbuvir administrada a 59 sujetos sanos. En ese ensayo, no se observaron efectos no deseados con este nivel de dosis, y los eventos adversos tuvieron una frecuencia e intensidad similares a los eventos informados en los grupos de tratamiento con placebo y con 400 mg de sofosbuvir. No se conocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de ningún antídoto específico para la sobredosis con SOVALDI®. En caso de sobredosis, debe monitorearse al paciente para detectar cualquier evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con SOVALDI consiste en medidas generales complementarias, que incluyen monitorear los signos vitales y también observar el estado clínico del paciente. Con una sesión de hemodiálisis de 4 horas, se elimina el 18 % de la dosis administrada.

11 DESCRIPCIÓN

SOVALDI es el nombre de marca del sofosbuvir, un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa NS5B del VHC.

La denominación del sofosbuvir según la IUPAC es (S)-isopropil 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato. Su fórmula molecular es C₂₂H₂₉FN₃O₉P, y su peso molecular es 529,45. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El sofosbuvir es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad ≥ 2 mg/ml en el intervalo de pH de 2-7,7 a 37 °C y es ligeramente soluble en agua.

Los comprimidos de SOVALDI se administran por vía oral. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir. Los comprimidos contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol y celulosa microcristalina. Los comprimidos están recubiertos, y el material

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

de recubrimiento contiene los siguientes ingredientes inactivos: polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El sofosbuvir es un antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C [ver *Microbiología* (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Efecto en el electrocardiograma

Se evaluó el efecto de 400 y 1200 mg de sofosbuvir en el intervalo QTc en un ensayo de examen exhaustivo del intervalo QT, aleatorizado, de dosis únicas, controlado con placebo y principio activo (400 mg de moxifloxacina), con cruzamiento en cuatro períodos, realizado en 59 sujetos sanos. Al administrar una dosis tres veces mayor que la dosis máxima recomendada, SOVALDI[®] prolonga el intervalo QTc en una medida que sea clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS-331007 en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Luego de la administración oral de SOVALDI[®], el sofosbuvir se absorbió y alcanzó la concentración plasmática máxima al cabo de ~0,5-2 horas posteriores a la dosis, independientemente del nivel de dosis. La concentración plasmática máxima del GS-331007 se observó entre las 2 y las 4 horas posteriores a la dosis. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por los genotipos 1 a 6 del VHC a quienes se les coadministró ribavirina (con o sin interferón pegilado), los valores medios geométricos del ABC₀₋₂₄ del sofosbuvir (N=838) y del GS-331007 (N=1695) en estadio estacionario fueron de 828 ng•h/ml y 6790 ng•h/ml, respectivamente. En comparación con los sujetos sanos a quienes se les administró sofosbuvir como monoterapia (N=272), el ABC₀₋₂₄ del sofosbuvir fue un 39 % más alta y el ABC₀₋₂₄ del GS-331007 fue un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectados por el VHC. Las ABC correspondientes al sofosbuvir y al GS-331007 son casi proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 200 mg a 1200 mg.

Efecto de los alimentos

En comparación con las condiciones en ayuno, la administración de una dosis única de SOVALDI junto con una comida estandarizada de alto contenido graso no afectó de manera sustancial la C_{máx} ni el ABC_{0-inf} del sofosbuvir. La exposición al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

GS-331007 no se vio alterada en presencia de la comida de alto contenido graso. Por lo tanto, SOVALDI puede administrarse independientemente de los alimentos.

Distribución

Aproximadamente el 61-65 % del sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas, y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el intervalo de 1 µg/ml a 20 µg/ml. La unión del GS-331007 a las proteínas fue mínima en el plasma humano. Después de una dosis única de 400 mg de sofosbuvir-[¹⁴C] en sujetos sanos, la relación sangre:plasma de la radiactividad-¹⁴C fue de aproximadamente 0,7.

Metabolismo

El sofosbuvir se metaboliza en gran medida en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía de activación metabólica involucra una hidrólisis secuencial de la fracción éster carboxílico catalizada por la catepsina A (CatA) o la carboxilesterasa 1 (CES1) humanas, y una escisión del fosforamido mediada por la proteína de unión a nucleótidos de triadas de histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación mediada por la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación hace que se forme el metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede volver a fosforilarse de manera eficaz y carece de actividad anti-VHC *in vitro*.

Después de una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir-[¹⁴C], el sofosbuvir y el GS-331007 representaron aproximadamente el 4 % y >90 % de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco (suma de los valores de ABC ajustados en función del peso molecular correspondientes al sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente.

Eliminación

Luego de administrar una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir-[¹⁴C], la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, y consistió en aproximadamente un 80 %, 14 % y 2,5 % de sustancia recuperada en la orina, las heces y el aire exhalado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir que se recuperó en la orina consistió en el GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación para el GS-331007. La mediana de las semividas terminales del sofosbuvir y del GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Poblaciones específicas

Raza

El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007.

Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los hombres y las mujeres con respecto al sofosbuvir y al GS-331007.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética del sofosbuvir en pacientes pediátricos [*ver Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Pacientes geriátricos

El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC mostró que, dentro del intervalo etario analizado (de 19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007 [*ver Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Pacientes con disfunción renal

La farmacocinética del sofosbuvir se estudió luego de administrar una dosis única de 400 mg de sofosbuvir a sujetos VHC negativos con disfunción renal leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²) y grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), y a sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²), el ABC_{0-inf} del sofosbuvir fue un 61 %, 107 % y 171 % más alta en los casos de disfunción renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC_{0-inf} del GS-331007 fue un 55 %, 88 % y 451 % más alta, respectivamente. En los sujetos con ERT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el ABC_{0-inf} del sofosbuvir y del GS-331007 fue un 28 % y 1280 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % y 2070 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente. Con una sesión de hemodiálisis de 4 horas, se elimina aproximadamente el 18 % de la dosis administrada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI en pacientes con disfunción renal grave o ERT. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [*ver Posología y administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**Pacientes con disfunción hepática

La farmacocinética del sofosbuvir se estudió luego de administrar dosis de 400 mg de sofosbuvir durante 7 días a sujetos infectados por el VHC con disfunción hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh). En comparación con los sujetos con función hepática normal, el ABC_{0-24} del sofosbuvir fue un 126 % y 143 % más alta en los casos de disfunción hepática moderada y grave, mientras que el ABC_{0-24} del GS-331007 fue un 18 % y 9 % más alta, respectivamente. El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la cirrosis no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de SOVALDI en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada y grave [ver *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Evaluación de interacciones medicamentosas

En la Tabla 6, se muestran los efectos de los fármacos coadministrados en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007. En la Tabla 7, se muestran los efectos del sofosbuvir en la exposición a los fármacos coadministrados [ver *Interacciones medicamentosas (7.3)*].

Tabla 6 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS-331007 en presencia del fármaco coadministrado^a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de sofosbuvir (mg)	N	Cociente de las medias (IC del 90 %) de la FC del sofosbuvir y del GS-331007 con/sin fármaco coadministrado Sin efecto=1,00			
					C _{máx}	ABC	C _{min}
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 (reforzado con ritonavir)	800/100 una vez por 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 ^c	600 una vez por día	Dosis única de 400	16	sofosbuvir	0,81 (0,60; 1,10)	0,94 (0,76; 1,16)	NA
Emtricitabina ^c	200 una vez por día						
Tenofovir disoproxil fumarato ^c	300 una vez por día						
Metadona	30 a 130 una vez por día	400 una vez por día	14	sofosbuvir	0,95 ^b (0,68; 1,33)	1,30 ^b (1,00; 1,69)	NA
				GS-331007	0,73 ^b (0,65; 0,83)	1,04 ^b (0,89; 1,22)	NA
Rilpivirina	25 una vez por día	Dosis única de 400	17	sofosbuvir	1,21 (0,90; 1,62)	1,09 (0,94; 1,27)	NA
				GS-331007	1,06 (0,99; 1,14)	1,01 (0,97; 1,04)	NA
Tacrolimús	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	sofosbuvir	0,97 (0,65; 1,43)	1,13 (0,81; 1,57)	NA
				GS-331007	0,97 (0,83; 1,14)	1,00 (0,87; 1,13)	NA

NA = no se aplica/no disponible.

- Todos los estudios sobre interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Comparación basada en el control histórico.
- Administrado como ATRIPLA™.

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir y del GS-331007 al administrar raltegravir.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tabla 7 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia del sofosbuvir^a

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de sofosbuvir (mg)	N	Cociente de las medias (IC del 90 %) de la FC de los fármacos coadministrados con/sin fármaco coadministrado Sin efecto=1,00		
				C _{máx}	ABC	C _{mín}
Tenofovir disoproxil fumarato ^b	300 una vez por día	Dosis única de 400	16	1,25 (1,08; 1,45)	0,98 (0,91; 1,05)	0,99 (0,91; 1,07)
Raltegravir	400 una vez por día	Dosis única de 400	19	0,57 (0,44; 0,75)	0,73 (0,59; 0,91)	0,95 (0,81; 1,12)
Tacrolimús	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	0,73 (0,59; 0,90)	1,09 (0,84; 1,40)	NA

NA = no se aplica/no disponible.

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

b. Administrado como ATRIPLA.

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

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN NS5B del VHC, que es fundamental para la replicación viral. El sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza a nivel intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede incorporarse al ARN del VHC por acción de la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En un análisis bioquímico, el GS-461203 inhibió la actividad de la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a del VHC con valores de CI_{50} que variaron de 0,7 a 2,6 μM . El GS-461203 no es un inhibidor de las ADN y ARN polimerasas humanas ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial.

Actividad antiviral

En análisis de replicones del VHC, los valores de CE_{50} del sofosbuvir frente a los replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y los replicones 1b quiméricos que codifican la NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a variaron de 0,014 a 0,11 μM . La mediana de los valores de CE_{50} del sofosbuvir frente a los replicones quiméricos que codifican las secuencias de la NS5B obtenidos de aislados clínicos fue de 0,062 μM para el genotipo 1a (intervalo: 0,029-0,128 μM ; N=67), 0,102 μM para el genotipo 1b (intervalo: 0,045-0,170 μM ; N=29), 0,029 μM para el genotipo 2 (intervalo: 0,014-0,081 μM ; N=15) y 0,081 μM para el genotipo 3a (intervalo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

0,024-0,181 μM ; N=106). En ensayos de virus infecciosos, los valores de CE_{50} del sofosbuvir frente a los genotipos 1a y 2a fueron de 0,03 y 0,02 μM , respectivamente. La presencia del 40 % de suero humano no tuvo ningún efecto en la actividad anti-VHC del sofosbuvir. La evaluación del sofosbuvir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC de las células de replicones.

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado replicones del VHC con susceptibilidad reducida al sofosbuvir en cultivo celular para varios genotipos, incluidos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida al sofosbuvir estuvo asociada con la sustitución principal S282T de la NS5B en todos los genotipos de replicones examinados. Se desarrolló una sustitución M289L junto con la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la susceptibilidad al sofosbuvir entre 2 y 18 veces, además de reducir la capacidad de replicación viral entre el 89 % y el 99 % en comparación con el tipo natural correspondiente. En análisis bioquímicos, la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresó la sustitución S282T mostró una susceptibilidad reducida al GS-461203 en comparación con los tipos naturales respectivos.

En ensayos clínicos

En un análisis combinado de 982 sujetos que recibieron SOVALDI en los ensayos de fase 3, 224 sujetos contaban con datos genotípicos de la NS5B posteriores a la situación basal obtenidos a partir de una secuenciación de nucleótidos de próxima generación (corte del análisis del 1 %).

Se detectaron sustituciones L159F (n=6) y V321A (n=5) emergentes del tratamiento en muestras posteriores a la situación basal obtenidas de sujetos infectados por el GT3a en todos los ensayos de fase 3. No se observó ningún cambio detectable en la susceptibilidad fenotípica al sofosbuvir de los aislados de los sujetos con sustituciones L159F o V321A. La sustitución S282T asociada con la resistencia al sofosbuvir no se detectó en la situación basal ni en los aislados de fracasos virológicos obtenidos en los ensayos de fase 3. Sin embargo, se detectó una sustitución S282T en un sujeto con genotipo 2b que tuvo una recidiva en la semana 4 posterior al tratamiento después de 12 semanas de monoterapia con sofosbuvir en el ensayo de fase 2 P7977-0523 [ELECTRON]. El aislado obtenido de este sujeto mostró una susceptibilidad media al sofosbuvir 13,5 veces menor. En este sujeto, la sustitución S282T ya no era detectable en la semana 12 posterior al tratamiento mediante la secuenciación de próxima generación con un corte del análisis del 1 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

En el ensayo efectuado en sujetos con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado, en el que los sujetos recibieron hasta 48 semanas de sofosbuvir y ribavirina, se desarrolló la sustitución L159F en varios sujetos con VHC de GT1a o GT2b que presentaron fracaso virológico (enfermedad intercurrente y recidiva). Asimismo, la presencia de sustituciones L159F y/o C316N en la situación basal estuvo asociada con enfermedad intercurrente y recidiva posteriores al trasplante en varios sujetos infectados por el VHC de GT1b tratados con sofosbuvir. Además, se detectaron sustituciones S282R y L320F durante el tratamiento mediante la secuenciación de próxima generación en un sujeto infectado por el VHC de GT1a con una respuesta parcial al tratamiento.

Se desconoce la significación clínica de estas sustituciones.

Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresaron la sustitución S282T asociada con la resistencia al sofosbuvir mostraron susceptibilidad a los inhibidores de la NS5A y a la ribavirina. Los replicones del VHC que expresaron las sustituciones T390I y F415Y asociadas con la ribavirina mostraron susceptibilidad al sofosbuvir. El sofosbuvir tuvo actividad contra los replicones del VHC con variantes resistentes a inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B e inhibidores de la NS5A.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa: Se demostró que la ribavirina es genotóxica en varias pruebas *in vitro* e *in vivo*. La ribavirina no fue oncogénica en un estudio de 6 meses realizado con ratones transgénicos p53+/- ni en un estudio de 2 años sobre carcinogenicidad en ratas. Consulte la ficha técnica de la ribavirina.

Se encuentran en curso estudios sobre carcinogenicidad del sofosbuvir en ratones y ratas.

El 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*.

Deterioro de la fertilidad

Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa: En estudios de fertilidad realizados en animales machos, la ribavirina indujo una toxicidad testicular reversible, mientras que el peginterferón alfa puede deteriorar la fertilidad en las hembras. Consulte la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información adicional.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

El sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad cuando se evaluó en ratas. Con la dosis más alta evaluada, la exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS-331007 fue aproximadamente 8 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Se observaron degeneración e inflamación cardíacas en ratas luego de administrar GS-9851 (una mezcla estereoisomérica que contiene aproximadamente un 50 % de sofosbuvir) en dosis de 2000 mg/kg/día durante un máximo de 5 días. Con esta dosis, la exposición ABC al metabolito predominante GS-331007 es aproximadamente 29 veces más alta que la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se observaron degeneración ni inflamación cardíacas en ratas luego de administrar dosis de sofosbuvir de hasta 500 mg/kg/día durante 6 meses con una exposición ABC al GS-331007 aproximadamente 9 veces más alta que la exposición humana con la dosis clínica recomendada. En perros y ratones, no se observaron degeneración ni inflamación cardíacas luego de administrar dosis de sofosbuvir de hasta 500 y 1000 mg/kg/día durante 9 y 3 meses, respectivamente, que son las dosis más altas evaluadas. Con estas dosis, las exposiciones ABC al GS-331007 son aproximadamente 27 y 41 veces más altas, respectivamente, que la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de ensayos clínicos

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI en cinco ensayos de fase 3 en los que participaron un total de 1724 sujetos monoinfectados por el VHC con hepatitis C crónica (HCC) de genotipos 1 a 6, y en un ensayo de fase 3 realizado en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 con HCC de genotipo 1, 2 o 3. De los cinco ensayos en sujetos monoinfectados por el VHC, uno se llevó a cabo en sujetos sin tratamiento previo que tenían HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6 en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina. Los otros cuatro ensayos se llevaron a cabo en sujetos con HCC de genotipo 2 o 3 en combinación con ribavirina, e incluyeron un estudio en sujetos sin tratamiento previo; otro en sujetos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones; otro en sujetos previamente tratados con un régimen basado en interferones; y otro en todos los sujetos, independientemente de sus antecedentes de tratamiento previo o su capacidad para recibir un interferón. El ensayo en sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 se llevó a cabo en combinación con ribavirina en sujetos sin tratamiento previo que tenían HCC de genotipo 1 y en todos los sujetos con HCC de genotipo 2 o 3, independientemente de sus antecedentes de tratamiento previo o su capacidad para recibir un interferón. Los sujetos que participaron en estos ensayos tenían enfermedad hepática compensada, incluida la cirrosis. Se administró SOVALDI en dosis de 400 mg una vez por día. La dosis de ribavirina (RBV) se determinó en función del peso y fue de 1000-1200 mg por día administrados en dos dosis divididas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

cuando se utilizó en combinación con SOVALDI® ; la dosis de peginterferón alfa 2a, en los casos correspondientes, fue de 180 microgramos por semana. Se estableció una duración fija del tratamiento en cada ensayo y no estuvo orientada según los niveles de ARN del VHC de los sujetos (sin algoritmo orientado por la respuesta). Se midieron los valores de ARN del VHC plasmático durante los ensayos clínicos por medio de la prueba de VHC con COBAS TaqMan (versión 2.0), que se utiliza con el sistema de alta pureza High Pure System. El análisis tenía un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 25 UI por ml. La respuesta virológica sostenida (RVS) fue el criterio de valoración principal, que se definió como el nivel de ARN del VHC inferior al LLOQ al cabo de 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

14.2 Ensayos clínicos en sujetos con HCC de genotipo 1 o 4

Adultos sin tratamiento previo – NEUTRINO (estudio 110)

NEUTRINO fue un ensayo abierto con un solo grupo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina en sujetos sin tratamiento previo infectados por el genotipo 1, 4, 5 o 6 del VHC en comparación con el control histórico preespecificado.

Los sujetos tratados (N=327) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 19 a 70); el 64 % de los sujetos era de sexo masculino, el 79 % era de raza blanca, el 17 % era de raza negra, el 14 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 18 a 56 kg/m²), el 78 % tenía un nivel basal de ARN del VHC superior a 6 log₁₀ UI por ml, el 17 % tenía cirrosis, el 89 % tenía el genotipo 1 del VHC, el 9 % tenía el genotipo 4 del VHC, y el 2 % tenía el genotipo 5 o 6 del VHC. La Tabla 8 presenta las tasas de respuesta correspondientes al grupo de tratamiento con SOVALDI+ peginterferón alfa + ribavirina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tabla 8 Tasas de respuesta en el estudio NEUTRINO

SOVALDI® + Peg-IFN alfa + RBV por 12 semanas	
N=327 ^a	
RVS general	90 % (295/327)
Genotipo 1 ^b	89 % (261/292)
Genotipo 1a	92 % (206/225)
Genotipo 1b	82 % (54/66)
Genotipo 4	96 % (27/28)
Resultado en sujetos sin RVS	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/327
Recidiva ^c	9 % (28/326)
Otros ^d	1 % (4/327)

- a. Incluye siete sujetos infectados con el genotipo 5 o 6.
- b. Un sujeto tenía una infección mixta de genotipo 1a/1b.
- c. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- d. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

En la Tabla 9, se presentan las tasas de respuesta correspondientes a subgrupos seleccionados.

Tabla 9 Tasas de RVS de subgrupos seleccionados en el estudio NEUTRINO

SOVALDI+ Peg-IFN alfa + RBV por 12 semanas	
Cirrosis	
No	92 % (252/273)
Sí	80 % (43/54)
Raza	
Negra	87 % (47/54)
No negra	91 % (248/273)
Múltiples factores basales	
Genotipo 1, fibrosis F3/F4 según Metavir, sin C/C de IL28B, ARN del VHC >800.000 UI/ml	71 % (37/52)

Las tasas de RVS fueron del 98 % (93/95) en sujetos con alelo C/C de IL28B basal y del 87 % (202/232) en sujetos sin alelos C/C de IL28B basal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Se calcula que la tasa de respuesta en pacientes que previamente tuvieron un fracaso terapéutico con el interferón pegilado y la ribavirina se aproximará a la tasa de respuesta observada en los sujetos del estudio NEUTRINO que tenían múltiples factores basales tradicionalmente asociados con una respuesta más baja al tratamiento basado en interferones (Tabla 9). La tasa de RVS en el ensayo NEUTRINO observada en los sujetos del genotipo 1 sin alelos C/C de IL28B, con un nivel de ARN del VHC >800.000 UI/ml y fibrosis F3/F4 según Metavir fue del 71 % (37/52).

14.3 Ensayos clínicos en sujetos con HCC de genotipo 2 o 3

Adultos sin tratamiento previo – FISSION (estudio 1231)

FISSION fue un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI y ribavirina en comparación con 24 semanas de tratamiento con peginterferón alfa 2a y ribavirina en sujetos sin tratamiento previo que tenían el VHC de genotipos 2 y 3. Las dosis de ribavirina utilizadas en el grupo tratado con SOVALDI+ ribavirina y en el grupo tratado con peginterferón alfa 2a + ribavirina fueron de 1000-1200 mg por día en función del peso y 800 mg por día independientemente del peso, respectivamente. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia), el genotipo del VHC (2 frente a 3) y el nivel basal de ARN del VHC (<6 log₁₀ UI/ml frente a ≥6 log₁₀ UI/ml). Se inscribieron sujetos con VHC de genotipo 2 o 3 en una proporción de aproximadamente 1:3.

Los sujetos tratados (N=499) tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: 19 a 77); el 66 % de los sujetos era de sexo masculino, el 87 % era de raza blanca, el 3 % era de raza negra, el 14 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 17 a 52 kg/m²), el 57 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log₁₀ UI por ml, el 20 % tenía cirrosis, y el 72 % tenía el genotipo 3 del VHC. La Tabla 10 presenta las tasas de respuesta correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI+ ribavirina y con peginterferón alfa + ribavirina.

Tabla 10 Tasas de respuesta en el estudio FISSION

	SOVALDI+ 12 semanas	RBV por	Peg-IFN alfa + 24 semanas	RBV por
--	------------------------	------------	------------------------------	------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

	N=256 ^a	N=243 ^a
RVS general	67 % (171/256)	67 % (162/243)
Diferencia entre los tratamientos ^b	0,3 % (IC del 95 %: -7,5 % al 8,0 %)	
Genotipo 2	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Genotipo 3	56 % (102/183)	63 % (110/176)
Resultado en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	<1 % (1/256)	7 % (18/243)
Recidiva ^c	30 % (76/252)	21 % (46/217)
Genotipo 2	5 % (4/73)	15 % (9/62)
Genotipo 3	40 % (72/179)	24 % (37/155)
Otros ^d	3 % (8/256)	7 % (17/243)

- Incluye tres sujetos infectados por el genotipo 2/1 recombinante del VHC.
- Ajustado en función de los factores de estratificación preespecificados.
- El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- “Otros” incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

En la Tabla 11, se presentan las tasas de respuesta correspondientes a los sujetos con cirrosis en la situación basal según el genotipo.

Tabla 11 Tasas de RVS según la cirrosis y el genotipo en el estudio FISSION

	Genotipo 2		Genotipo 3	
	SOVALDI® + RBV 12 semanas	Peg-IFN alfa + RBV 24 semanas	SOVALDI® + RBV 12 semanas	Peg-IFN alfa + RBV 24 semanas
	N=73	N=67	N=183	N=176
Cirrosis				
No	97 % (59/61)	81 % (44/54)	61 % (89/145)	71 % (99/139)
Sí	83 % (10/12)	62 % (8/13)	34 % (13/38)	30 % (11/37)

Adultos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones – POSITRON (estudio 107)

POSITRON fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI y ribavirina (N=207) en comparación con un placebo (N=71) en sujetos intolerantes, no elegibles o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

no dispuestos para el tratamiento con interferones. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 3:1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia).

Los sujetos tratados (N=278) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 21 a 75); el 54 % de los sujetos era de sexo masculino, el 91 % era de raza blanca, el 5 % era de raza negra, el 11 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m² (intervalo: 18 a 53 kg/m²), el 70 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log₁₀ UI por ml, el 16 % tenía cirrosis, y el 49 % tenía el genotipo 3 del VHC. Las proporciones de sujetos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones fueron del 9 %, 44 % y 47 %, respectivamente. La mayoría de los sujetos no había recibido tratamiento previo contra el VHC (81 %). La Tabla 12 presenta las tasas de respuesta correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI+ ribavirina y con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tabla 12 Tasas de respuesta en el estudio POSITRON

	SOVALDI + RBV por 12 semanas	Placebo por 12 semanas
	N=207	N=71
RVS general	78 % (161/207)	0/71
Genotipo 2	93 % (101/109)	0/34
Genotipo 3	61 % (60/98)	0/37
Resultado en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/207	97 % (69/71)
Recidiva ^a	20 % (42/205)	0/0
Genotipo 2	5 % (5/107)	0/0
Genotipo 3	38 % (37/98)	0/0
Otros ^b	2 % (4/207)	3 % (2/71)

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

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

La Tabla 13 presenta el análisis de subgrupos por genotipo en relación con la cirrosis y la clasificación respecto del tratamiento con interferones.

Tabla 13 Tasas de RVS correspondientes a subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio POSITRON

	SOVALDI+ RBV por 12 semanas	
	Genotipo 2	Genotipo 3
	N=109	N=98
Cirrosis		
No	92 % (85/92)	68 % (57/84)
Sí	94 % (16/17)	21 % (3/14)
Clasificación para los interferones		
No elegible	88 % (36/41)	70 % (33/47)
Intolerante	100 % (9/9)	50 % (4/8)
No dispuesto	95 % (56/59)	53 % (23/43)

Adultos con tratamiento previo – FUSION (estudio 108)

FUSION fue ensayo un aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluaron 12 o 16 semanas de tratamiento con SOVALDI y ribavirina en sujetos que no lograron una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

RVS al recibir un tratamiento previo basado en interferones (sujetos recidivantes y sin respuesta). Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia) y el genotipo del VHC (2 frente a 3).

Los sujetos tratados (N=201) tenían una mediana de edad de 56 años (intervalo: 24 a 70); el 70 % de los sujetos era de sexo masculino, el 87 % era de raza blanca, el 3 % era de raza negra, el 9 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m² (intervalo: 19 a 44 kg/m²), el 73 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log₁₀ UI por ml, el 34 % tenía cirrosis, el 63 % tenía el genotipo 3 del VHC, y el 75 % había tenido una recidiva previamente. La Tabla 14 presenta las tasas de respuesta correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI+ ribavirina durante 12 semanas y 16 semanas.

Tabla 14 Tasas de respuesta en el estudio FUSION

	SOVALDI+ RBV 12 semanas	SOVALDI+ RBV 16 semanas
	N=103 ^a	N=98 ^a
RVS general	50 % (51/103)	71 % (70/98)
Genotipo 2	82 % (32/39)	89 % (31/35)
Genotipo 3	30 % (19/64)	62 % (39/63)
Resultado en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/103	0/98
Recidiva ^b	48 % (49/103)	29 % (28/98)
Genotipo 2	18 % (7/39)	11 % (4/35)
Genotipo 3	66 % (42/64)	38 % (24/63)
Otros ^c	3 % (3/103)	0/98

- a. Incluye seis sujetos infectados por el genotipo 2/1 recombinante del VHC.
- b. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- c. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

La Tabla 15 presenta el análisis de subgrupos por genotipo en relación con la cirrosis y la respuesta al tratamiento previo contra el VHC.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Tabla 15 Tasas de RVS correspondientes a subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio FUSION

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

Adultos con y sin tratamiento previo – VALENCE (estudio 133)

En el ensayo VALENCE, se evaluó el uso de SOVALDI en combinación con ribavirina en función del peso para el tratamiento de la infección por el VHC de genotipo 2 o 3 en sujetos sin tratamiento previo o en sujetos que no lograron una RVS con un tratamiento previo basado en interferones, incluidos los sujetos con cirrosis compensada. El diseño del ensayo original consistía en una aleatorización 4 a 1 para recibir SOVALDI+ ribavirina durante 12 semanas o para recibir placebo. De acuerdo con los datos que surgieron, se abrió el ciego de este ensayo, y todos los sujetos infectados por el VHC de genotipo 2 continuaron el tratamiento planificado originalmente y recibieron SOVALDI + ribavirina durante 12 semanas; la duración del tratamiento con SOVALDI+ ribavirina en los sujetos infectados por el VHC de genotipo 3 se extendió a 24 semanas. Once sujetos con el genotipo 3 ya habían completado el tratamiento con SOVALDI+ ribavirina durante 12 semanas en el momento de la enmienda.

Los sujetos tratados (N=419) tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 74); el 60 % de los sujetos era de sexo masculino, el índice de masa corporal medio era de 26 kg/m² (intervalo: 17 a 44 kg/m²), el nivel basal medio de ARN del VHC era de 6,4 log₁₀ UI por ml, el 78 % tenía el genotipo 3 del VHC, el 58 % de los sujetos había recibido tratamiento previo, y el 65 % de dichos sujetos había presentado una recidiva/enfermedad intercurrente con el tratamiento previo contra el VHC.

La Tabla 16 presenta las tasas de respuesta correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI+ ribavirina durante 12 semanas y 24 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tabla 16 Tasas de respuesta en el estudio VALENCE^a

	Genotipo 2 SOVALDI + RBV 12 semanas	Genotipo 3 SOVALDI+ RBV 24 semanas
	N=73	N=250
RVS general	93 % (68/73)	84 % (210/250)
Resultado en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0 % (0/73)	<1 % (1/250)
Recidiva ^b	7 % (5/73)	14 % (34/249)
Sin tratamiento previo	3 % (1/32)	5 % (5/105)
Con tratamiento previo	10 % (4/41)	20 % (29/144)
Otros ^c	0 % (0/73)	2 % (5/250)

- No se incluyeron los sujetos que recibieron placebo (N=85), dato que ninguno logró una respuesta RVS12. No se incluyeron once sujetos con el genotipo 3 que habían recibido SOVALDI+ ribavirina durante 12 semanas.
- El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- “Otros” incluye a sujetos que no alcanzaron una RVS12 y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

La Tabla 17 presenta el análisis de subgrupos por genotipo en relación con la cirrosis y la experiencia de tratamientos previos contra el VHC.

Tabla 17 Tasas de RVS correspondientes a subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio VALENCE

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

14.4 Ensayos clínicos en sujetos coinfectados por el VHC y el VIH-1

Se estudió el efecto de SOVALDI en un ensayo clínico abierto (estudio PHOTON-1), en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de 12 o 24 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina en sujetos con hepatitis C crónica de genotipo 1, 2 o 3 coinfectados por el VIH-1. Los sujetos con los genotipos 2 y 3 estaban constituidos por sujetos con o sin tratamiento previo contra el VHC, mientras que todos los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

sujetos con el genotipo 1 no habían recibido tratamiento previo. Los sujetos recibieron 400 mg de SOVALDI y ribavirina en función del peso (1000 mg para los sujetos que pesaban <75 kg o 1200 mg para los sujetos que pesaban ≥75 kg) una vez por día durante 12 o 24 semanas según el genotipo y los antecedentes de tratamiento previo. Los sujetos no recibían tratamiento antirretroviral y tenían un recuento de linfocitos CD4+ >500 células/mm³, o bien, tenían una supresión virológica del VIH-1 y un recuento de linfocitos CD4+ >200 células/mm³. Se encuentran disponibles los datos de eficacia obtenidos hasta las 12 semanas posteriores al tratamiento correspondientes a 210 sujetos (ver la Tabla 18).

Tabla 18 Tasas de respuesta en el estudio PHOTON-1^a

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

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

- Los sujetos con HCC de genotipo 2 tratados con SOVALDI+ RBV durante 24 semanas (N=15) y los sujetos con HCC de genotipo 3 tratados con SOVALDI + RBV durante 12 semanas (N=42) no se incluyen en la tabla.
- El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- “Otros” incluye a sujetos que no alcanzaron una RVS12 y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

En los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC, la tasa de RVS fue del 82 % (74/90) en los sujetos infectados por el genotipo 1a y del 54 % (13/24) en los sujetos infectados por el genotipo 1b, y la recidiva representó la mayoría de los fracasos terapéuticos. Las tasas de RVS en los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC fueron del 80 % (24/30) en sujetos con alelo C/C de IL28B basal y del 75 % (62/83) en sujetos sin alelos C/C de IL28B basal.

Entre los 223 sujetos con HCC coinfectados por el VIH-1, el porcentaje de linfocitos CD4+ no se modificó durante el tratamiento. Se observaron disminuciones de 85 células/mm³ y 84 células/mm³ en la mediana del recuento de linfocitos CD4+ al finalizar el tratamiento con SOVALDI+ ribavirina durante 12 o 24 semanas, respectivamente. Se produjo un rebote del VIH-1 durante el tratamiento con SOVALDI+ ribavirina en 2 sujetos (0,9 %) que recibían tratamiento antirretroviral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de SOVALDIson de color blanco, con forma de cápsula, están recubiertos, contienen 400 mg de sofosbuvir, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción “GSI” sobre un lado y “7977” sobre el otro. Cada frasco contiene **X** comprimidos, gel de sílice desecante y un rollo de fibra de poliéster, y está cerrado con una tapa a prueba de niños.

Debe conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C

Se debe suministrar únicamente en su envase original.

No debe usarse si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

Indique al paciente que lea el prospecto aprobado destinado a los pacientes (Información para el paciente).

Embarazo

La ribavirina no debe utilizarse en mujeres que están embarazadas ni en hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina hasta que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Cuando se administre SOVALDI en combinación con peginterferón/ribavirina o con ribavirina, se debe advertir a los pacientes acerca de los riesgos teratogénicos/embriocidas de la ribavirina, y se debe recomendar extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones, tanto durante el tratamiento como durante los 6 meses posteriores a haber completado el tratamiento [*ver Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

Las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar al menos dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante 6 meses después de haber interrumpido el tratamiento; deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo. No hay datos acerca de la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos en las mujeres que toman SOVALDI®; por lo tanto, deben emplearse dos métodos anticonceptivos no hormonales alternativos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente a su médico en caso de que se conciba un embarazo. Existe un registro de embarazos expuestos a la ribavirina establecido para monitorear los resultados maternos y fetales de las mujeres embarazadas que han estado expuestas a la ribavirina, informe inmediatamente a su médico. Para las pacientes coinfectadas por el VHC/VIH-1 y que toman antirretrovirales concomitantes, también existe un registro de embarazos expuestos a antirretrovirales que se encuentra disponible en el sitio web www.apregistry.com/.

Transmisión del virus de la hepatitis C

Se debe informar a los pacientes que se desconoce el efecto del tratamiento de la infección por hepatitis C en la transmisión de la enfermedad, y que se deben tomar las medidas de precaución correspondientes para evitar el contagio del virus de la hepatitis C durante el tratamiento o en caso de fracaso terapéutico.

Administración

Se debe indicar a los pacientes que el régimen recomendado para los pacientes infectados por el genotipo 1 o 4 del VHC consiste en administrar SOVALDI en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, y que el régimen recomendado para los pacientes infectados por el genotipo 2 o 3 del VHC consiste en administrar SOVALDI en combinación con ribavirina. Si el uso de peginterferón y/o la ribavirina se suspende de modo permanente, también debe suspenderse el uso de SOVALDI®.

Se debe indicar a los pacientes que no debe reducirse la dosis de SOVALDI que debe tomarse respetando un esquema de administración regular con o sin alimentos. Si un paciente no tomó su dosis de SOVALDI en el horario habitual, puede tomarse dicha dosis más tarde ese mismo día. Sin embargo, no deben tomarse más de 400 mg de SOVALDI en un mismo día calendario. El paciente debe reanudar su esquema de administración regular al día siguiente.

Fabricado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. EE.UU.

Importado por Gador Ltda. Alcalde Guzmán 1410, Quilicura, Santiago. Bajo licencia de Gilead Sciences Limited, USA.

SOVALDI® es una marca comercial de Gilead Sciences, Inc., o sus compañías relacionadas, en los Estados Unidos y otros países. ATRIPLA es una marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

©2013 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

204671-GS-000A

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stuart I. Harris, MD, PhD. A Phase 1, Open-label, Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between GS-7977 and Antiretrovirals Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF), a Boosted Protease Inhibitor, Darunavir/Ritonavir (DRV/r), an Integrase Inhibitor, Raltegravir (RAL), and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, Rilpivirine (RPV). (data on file).
2. Christy Hebner, Bin Han, Yang Tian, et al. In Vitro Replicon Activity of GS-7977, GS-5885, and GS-9669 in Stable and Transient Replicon Assays. (data on file).
3. Responsable médico: Stephen Rossi, PharmD. A Single-Dose, Randomized, 3-Period, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of a 200 mg PSI-7977 Tablet formulation to a 400 mg PSI-7977 Tablet Formulation and the Effect of Food on the Bioavailability of the 400 mg Tablet. (data on file).
4. Ujjana Nandihalli PhD. Covance Laboratories Inc Validation of a Method for the Determination of Raltegravir in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (data on file).
5. Scott A Reuschel . Quantitative Determination of (R)-Methadone and (S)-Methadone in Human Plasma by LC/MS/MS (data on file).
6. Wenbin Liu, Ph.D. In vitro Protein Binding of PSI-7977 and PSI-6206 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human Plasma (data on file).
7. Yeojin Park, Darius Babusis and Adrian S. Ray. Effect of either cytochrome P450 or HCV inhibitors on Triphosphate Formation in Primary Human Hepatocytes Following Incubation with GS-7977 (data on file).
8. Bernard Murray In Vitro Assessment of Human UGT1A1 Inhibition Potential of GS-7977, GS-606965 and GS-331007 (data on file).
9. Congrong Niu. PSI-7409 (PSI-6206 5'-triphosphate) formation in primary rat, dog, monkey and human hepatocytes after treatment with 100 µM PSI-7851. (data on file).
10. Congrong Niu. PSI-7851 stability in human liver S9 fractions and plasma (data on file).
11. Shalini Bansal. Absence of effect of PSI-7851 and its metabolites on Human Cytochrome P450 isozymes. (data on file).
12. Shalini Bansal and Angela Lam. Stability of PSI-7851 diastereoisomers, PSI-7976 and PSI-7977, in human liver S9 fractions and plasma. (data on file).
13. Congrong Niu. PSI-7409 (2'-F'-2'-C-methyluridine 5'-triphosphate) formation in clone A and primary human hepatocytes after treatment with PSI-7976 and PSI-7977. (data on file).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

14. Shalini Bansal. Absence of effect of PSI-78977 on human Cytochrome P450 isozymes. (data on file)
15. Jason N. Neat, B.G.S.. In vitro Evaluation of PSI-7977 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes. (data file).
16. Congrong Niu .The NS5A inhibitor, BMS790052, has not effect on the uptake and metabolism of PSI-7977 in primary human hepatocytes. (data on file).
17. Congrong Niu. Comparison of PSI-7977 metabolism in human hepatocytes and peripheral blood mononuclear cells. (data on file).
18. Bill Symonds, Pharm.D. .Investigation of the Human Cytochrome P450, FMO, and UGT Involvement in the Metabolism of PSI-7977, PSI-352707, PSI-7411, and PSI-6206 Using Human Liver Microsomes (data on file).
19. Gang Luo, PhD, Jeffrey A. Zuvon. Evaluation of PSI-7977 and PSI-6206 as P-gp Substrates and Inhibitors using Caco-2 Cell Monolayers (data on file).
20. Irene Lepist .Effect of HCV Inhibitors from Different Classes GS-5885, GS-9451, GS-9190, GS- GS-9669 on the Bidirectional Permeability of GS-7977 Through Monlayers of Caco-2 Cells. (data on file).
21. Irene Lepist .Determination of the effect of Concentration on the Bidirectional Permeability of GS-7977 through Monolayers of Caco-2 Cells. (data on file).
22. Irene Lepist. In Vitro Interaction Studies of GS-7977 with Human OCT1 and BSEP Transporters. (data on file).
23. Irene Lepist .In Vitro Interaction Studies of GS-331007 with Human Hepatic Transporters OCT1 and BSEP and Renal Transporters OAT1, OAT3 OCT2 and MATE1. (data on file).
24. Angela Wong, Ph.D. Stability Study of PSI-7851 in the Whole Blood of Human, cynomolgus Monkey, Beagle Dog and CD-1 Mouse. (data on file).
25. Congrong Niu. PSI-7851 metabolism In human peripheral blood mononuclear cells. (data on file).
26. Erika Nagy, MSc . In vitro Interaction Studies of PSI-7977 and PSI-6206 with BCRP (ABCG2) in the vesicular transport assay and in Bidirectional Transport (Papp) Studies on transfected MDCKII Monolayers. (data on file).
27. Erika Nagy, MSc . In vitro Interaction Studies of PSI-7977 and PSI-6206 with the human OATP1B1 and OATP1B3 Uptake Transporters. (data on file).
28. Stephen Rossi, PharmD. A Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Following Oral Administration of PSI-7851 to Healthy Volunteers. (data on file).
29. Alexander Lai, MD, PhD . An Open Label, Non-Randomized, Single Dose, Mass Balance Study to Investigate the Pharmacokinetics, Excretion and Recovery of [14C]PSI-7977 Administered as a Single Oral Dose to Healthy Adult Subjects. (data on file).
30. Maribel Rodriguez-Torres, MD .An Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Oral Doses of PSI-7977 or PSI-

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

- 352938 in HCV-infected Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment. (data on file).
31. Harry Alcorn, PharmD . An Open-Label Study of Pharmacokinetics of Single Oral Doses of PSI-7977 in Subjects with Varying Degrees of Renal Function (data on file).
 32. Stuart I. Harris, MD, PhD . A Phase 1, Open-label, Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between GS-7977 and Antiretrovirals favirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF), a Boosted Protease Inhibitor, Darunavir/Ritonavir (DRV/r), an Integrase Inhibitor, Raltegravir (RAL), and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, Rilpivirine (RPV). (data on file).
 33. Peter J. Winkle, MD, FACP, FACG, CPI . A Phase I, Open-Label, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Trial in Healthy Subjects Receiving Stable Methadone Maintenance Therapy to Investigate the Potential Interaction at Steady State between PSI-7977 400 mg QD and Methadone. (data on file).
 34. Ralph A. Schutz, MD . An Open-Label, Randomized, Three Period, Cross-Over, Drug Interaction Study to Assess the Effect on Pharmacokinetics of Co-administration of PSI-7977 and Cyclosporine or Tacrolimus in Healthy Subjects. (data on file).
 35. Maribel Rodriguez-Torres, MD . Part A: Drug Interaction Study between GS-7977 and Antiretroviral Therapy (ARV) Combinations of Efavirenz, Tenofovir and Emtricitabine; Efavirenz, Zidovudine and Lamivudine; Atazanavir/ritonavir, Tenofovir and Emtricitabine; Darunavir/ritonavir, Tenofovir and Emtricitabine; Raltegravir, Tenofovir and Emtricitabine in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus (HIV/HCV) Co-infected Patients.
Part B: A Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus (HIV/HCV) Co-infected Patients.(data on file).
 36. Terry O'Reilly, MD. A Phase 1, Open Label, Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Sofosbuvir or GS-5885 on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. (data on file).
 37. Population Pharmacokinetics of Sofosbuvir.
 38. Population Pharmacokinetics of GS-331007.
 39. Thomas Hunt, MD, PhD . A Single Dose, Randomized, Blinded, Placebo and Positive Controlled, Four Period Cross Over Study to Investigate the Effect of PSI 7977 at a Projected Therapeutic and Supratherapeutic Dose on the QT/QTc Interval in Healthy Volunteers. (data on file).
 40. Eric Lawitz, MD .A Two-Part, Double-Blind, Parallel, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Doses of PSI-352938 and the Combination of PSI-352938 and PSI-7977 in Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. (data on file).
 41. Eric Lawitz, MD . A Multi-center, Double-Blind, Parallel Group, Randomized, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

- in Combination with Standard of Care (Pegylated Interferon and Ribavirin) in Treatment-Naive Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1. (data on file).
42. Ira Jacobson, MD . A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. (data on file).
 43. David Nelson, MD . A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. (data on file).
 44. Eric Lawitz, MD. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. (data on file).
 45. Mark Sulkowski, MD . A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. (data on file).
 46. Jacob Lalezari, MD . QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. (data on file).
 47. Eric Lawitz, MD . A Multi-center, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, and an Open Label Assessment of PSI-7977 in Patients with HCV Genotypes 2 or 3. (data on file).
 48. Ed Gane, MB ChB, MD, FRACP . A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naive Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. (data on file).
 49. Kris Kowdley, MD . The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5, or 6. (data on file).
 50. Edward Gane, MD . A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naive Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. (data on file).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

51. Michael P. Curry, MD . An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. (data on file).
52. Diana Brainard, MD. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection.(data on file).
53. Diana Brainard, MD. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection.(data on file).
54. Shyam Kottilil, MD PhD. A Randomized Controlled Study to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-7977 in Combination with full or low dose RBV in HCV Genotype 1, Monoinfected Treatment Naïve Participants. (data on file).
55. Shyam Kottilil, MD PhD. In Vitro Selection of Resistance to GS-6620 in Genotype 2a Virus and Genotypic and Phenotypic Analyses of GS-6620 Resistance Mutations.(data on file).
56. Christy Hebner, Johnny Lee, Yang Tian, Hongmei Mo. Combination Activity of GS-7977 and GS-5885, GS-5816, GS-9190, GS-9669, GS-9451, or Ribavirin In Vitro. (data on file).
57. Christy Hebner, Bin Han, Yang Tian, Guofeng Cheng, Kelly Wong, and Hongmei Mo. In Vitro Replicon Activity of GS-7977, GS-5885, and GS-9669 in Stable and Transient Replicon Assays. (data on file).
58. Christy Hebner, Bin Han, Angela Worth, Kelly Wong, and Hongmei Mo. Activity of GS-7977 against NS5A and NS5B Mutant Replicons. (data on file).
59. Evguenia Svarovskaia, Christy Hebner, Hadas Dvory-Sobol, Sonal Rajyaguru, Brian Doehle, and Hongmei Mo. Integrated Virology Summary for the Phase 2 Clinical Studies of Sofosbuvir. (data on file).
60. Sonal Rajyaguru, Simin Xu, Sophia Chiu, Ona Barauskas, Joy Feng, Christy Hebner, Hongmei Mo In Vitro Selection of Resistance to Sofosbuvir in Genotype 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a Replicons. (data on file).
61. Christy Hebner, George Stepan, Gary Lee, and Annapurna Sapre. Antiviral Selectivity of Sofosbuvir. (data on file)
62. Michel Perron and Christy Hebner. Effect of Sofosbuvir on Mitochondrial DNA Content in HepG2 Cells.(data on file).
63. Ona Barauskas and Joy Feng. Enzymatic Studies of GS-461203, the Active 5'-Triphosphate Metabolite of Sofosbuvir, as an Inhibitor and Substrate for Human DNA and RNA Polymerases. (data on file).
64. Christy Hebner, Ruoyu Gong, Yang Tian, and Hongmei Mo. Combination Activity of Sofosbuvir and GS-5885 or GS-5816 In Vitro in Genotype 1-4 Replicons. (data on file).
65. Hadas Dvory-Sobol and Hongmei Mo. Susceptibility of HCV Genotype 1, 2 and 3 Clinical Isolates from Treatment-naïve Patients to Sofosbuvir. (data on file).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

66. Angela Worth, Hadas Dvory-Sobol, Hongmei Mo, and Christy Hebner. Cross Resistance Profile of Sofosbuvir with NS3 Protease Inhibitor and NS5B Nucleoside Inhibitor Resistance Associated Mutations. (data on file).
67. Christy Hebner, Yu-Jin Lee, Ruoyu Gong, Yang Tian, Hongmei Mo. In Vitro Combination Activity of Sofosbuvir and Interferon, Boceprevir or Telaprevir. (data on file).
68. Christy Hebner, Angela Worth, Yu-Jin Lee, and Hongmei Mo. Combination Activity of Sofosbuvir and HIV Nucleoside Inhibitors. (data on file).
69. Christy Hebner, Bin Han, Simin Xu, Sonal Rajyaguru, and Hongmei Mo. Activity of Sofosbuvir against Genotype 1a Replicons Containing the NS5B F415Y, T390I, L159F, or L320F Mutations. (data on file).
70. Evguenia Svarovskaia, Hadas Dvory-Sobol, Christy Hebner, Brian Doehle, Sonal Rajyaguru, Neby Bekele, Dongliang Ge, and Hongmei Mo. Integrated Virology Study Report for the Phase 2/3 Clinical Studies of Sofosbuvir. (data on file).
71. Angela M. Lam. Replicons resistant to PSI-7977 or PSI-352938 show lack of cross resistance. (Addendum).
72. Congrong Niu. Eight-day Cytotoxicity assay with PSI-7851. (data on file).
73. Meg Keilman and Congrong Niu. Antiviral activity of PSI-7851 against HIV and HBV. (data on file).
74. Holly Micolochick Steuer and Christine Espiritu. Effect of clinically relevant nucleoside analogs on the anti-HCV activity of PSI-7851. (data on file).
75. Christine Espiritu. Activity of PSI-7851 in HCV replicon Cells containing NS3 and NS5B resistant mutations. (data on file).
76. Christine Espiritu. The antiviral effect of PSI-7851 in combination with interferon- α or ribavirin. (data on file).
77. Christine Espiritu. The antiviral effect of PSI-7851 in combination with PSI-6130, HCV-796, ITMN 191 or ACH-806. (data on file).
78. Meg. Keilman. Mitochondrial toxicity testing of PSI-7851 in CEM, Hep G2, and BxPC3 cells.
79. Emer Clarke, Ph.D. Evaluation of the Potential Toxicity of test compounds on Human erythroid and Myeloid Progenitors. (data on file).
80. Christine Espiritu. Activity of PSI-352707 in HCV clone a replicon cells. (data on file).
81. Congrong Niu. Eight-day cytotoxicity assay with PSI-352707. (data on file).
82. Eisuke Murakami. Effect of PSI-7409 on human DNA polymerases α , β , and γ . (data on file).
83. Meg Keilman. Effect of PSI-7851 on the anti-HIV activity of clinically relevant nucleoside analogs. (data on file).
84. Congrong Niu. Eight-day cytotoxicity assay with PSI-6206. (data on file).
85. Angela Lam. Activity of PSI-7409 against HCV NS5B polymerases from genotypes 1b and 2a. (data on file).
86. Christine Espiritu. Activity of PSI-7851 against PSI-7851- selected mutant HCV replicons in a transient assay.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SOVALDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

87. Christine Espiritu and Eisuke Murakami . Effect of PSI-7409 on human RNA polymerase II. (data on file).
88. Congrong Niu. Eighth-day cytotoxicity assay with PSI-7976 and PSI-7977. (data on file).
89. Congrong Niu. PSI-7409 (2'-F'-2'-C-methyluridine 5'-triphosphate) formation in Clone A and primary human hepatocytes after treatment with PSI-7976 and PSI-7977. (data on file).
90. Angela M. Lam and Shalini Bansal. Activity of PSI-7851 diastereoisomers, PSI-7976 and PSI-7977, in HCV clone A and ET replicon cells (addendum). (data on file).
91. Meg. Keiman. Mitochondrial toxicity testing of PSI-7976 and PSI-7977 in CEM and HepG2 cells. (data on file).
92. Christine Espiritu. Activity of PSI-7976 and PSI-7977 in HCV NS5B S282T replicon cells. (data on file).
93. Haiying Bao, Holly M. micolochick Steuer, and Eisuke Murakami. Effect of PSI-7409 on NS5B RNA polymerase from HCV genotypes 1b,3a, and 4a. (data on file).
94. Congrong Niu and Eisuke Murakami. The formation of PSI-7409 (2' -F'-2'-C-methyluridine 5'triphosfato) in clone A cells after treatment with PSI-7851 and its isomers. (data on file).
95. Angela M. Lam. Anti-HCV activity of PSI-7977 in cells containing subgenomic replicons from genotypes 1a, 1b, or 2a. (data on file).
96. Angela M. Lam. Activity of PSI-7977 in the HCV genotypes 1a and 2a infectious assay systems . (data on file).
97. Shalini Bansal. Effect of human serum proteins on PSI-7977 anti-HCV activity in the subgenomic replicon system. (data on file).
98. Christine Espiritu. The antiviral effect of PSI-7977 in combination with ribavirina in HCV huh-5-2 replicon cells. (data on file).
99. Angela M. Lam. Activity of ribavirin against replicons resistant to PSI-7977. (data on file).
100. Angela M. Lam. Activity of PSI-7977 in genotype 1a replicon containing the NS5B. (data on file).