

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película
Sovaldi 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir.

Sovaldi 200 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sofosbuvir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Sovaldi 400 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película amarelo, em forma de cápsula, com dimensões aproximadas de 20 mm x 9 mm, gravado num lado com “GSI” e no outro lado com “7977”.

Sovaldi 200 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película amarelo, em forma oval, com dimensões aproximadas de 15 mm x 8 mm, gravado num lado com “GSI” e no outro lado com “200”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sovaldi é indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Em relação à atividade específica contra os genótipos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.4. e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Sovaldi deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com HCC.

Posologia

A dose recomendada de Sovaldi em adultos é de um comprimido de 400 mg, tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2).

A dose recomendada de Sovaldi em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos depende do peso do doente (como indicado na Tabela 2). Sovaldi deve ser tomado com alimentos (ver secção 5.2).

Sovaldi granulado oral está disponível para o tratamento da infeção crónica por VHC em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos que tenham dificuldade em deglutir comprimidos revestidos por película. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Sovaldi granulado 150 mg ou 200 mg.

Sovaldi deve ser utilizado em associação com outros medicamentos. A monoterapia com Sovaldi não é recomendada (ver secção 5.1). Consulte também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos que são utilizados em associação com Sovaldi. O(s) medicamento(s) coadministrado(s) e a duração do tratamento recomendados para a terapêutica de associação com Sovaldi estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1: Medicamento(s) coadministrado(s) e duração do tratamento recomendados para doentes adultos e pediátricos tratados com a terapêutica de associação com Sovaldi

População de doentes*	Tratamento	Duração
Doentes adultos com HCC de genótipo 1, 4, 5 ou 6	Sovaldi + ribavirina ^c + peginterferão alfa	12 semanas ^{a, b}
	Sovaldi + ribavirina ^c Apenas para utilização em doentes não elegíveis para o tratamento com peginterferão alfa ou intolerantes ao peginterferão alfa (ver secção 4.4)	24 semanas
Doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com HCC de genótipo 2	Sovaldi ^d + ribavirina ^{c, e}	12 semanas ^b
Doentes adultos com HCC de genótipo 3	Sovaldi + ribavirina ^c + peginterferão alfa	12 semanas ^b
	Sovaldi + ribavirina ^c	24 semanas
Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com HCC de genótipo 3	Sovaldi ^d + ribavirina ^c	24 semanas
Doentes adultos com HCC em lista de espera para transplantação hepática	Sovaldi + ribavirina ^c	Até à transplantação hepática ^f

* Inclui doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

a. Em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, anteriormente tratados, não existem dados com a associação de Sovaldi, ribavirina e peginterferão alfa (ver secção 4.4).

b. Deve considerar-se a possibilidade de prolongar a duração da terapêutica para além de 12 semanas e até 24 semanas, especialmente nos subgrupos que têm um ou mais fatores historicamente associados a taxas mais baixas de resposta a terapêuticas à base de interferão (p. ex., fibrose/cirrose avançada, concentrações virais iniciais elevadas, raça negra, genótipo IL28B não CC, resposta anterior nula à terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina).

c. Adultos: dose de ribavirina baseada no peso (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg); administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos.

d. Ver a Tabela 2 para as recomendações posológicas de Sovaldi consoante o peso em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos.

e. Ver a Tabela 3 para as recomendações posológicas de ribavirina consoante o peso em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos.

f. Ver abaixo Populações especiais de doentes – Doentes em lista de espera para transplantação hepática.

Tabela 2: Posologia para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos a tomar Sovaldi comprimidos*

Peso corporal (kg)	Posologia de Sovaldi comprimidos	Dose diária de Sofosbuvir
≥35	um comprimido de 400 mg uma vez por dia ou dois comprimidos de 200 mg uma vez por dia	400 mg/dia
17 a <35	um comprimido de 200 mg uma vez por dia	200 mg/dia

* Sovaldi também está disponível como granulado para doentes pediátricos com idade igual e superior a 3 anos com HCC (ver secção 5.1). Não é recomendada a utilização dos comprimidos em doentes com peso <17 kg. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Sovaldi 150 mg ou 200 mg granulado.

Em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos, recomenda-se a seguinte posologia de ribavirina, repartida em duas doses diárias, com alimentos:

Tabela 3: Orientações para a posologia de ribavirina quando administrada em associação com Sovaldi a doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos com infeção por VHC

Peso corporal kg (lbs)	Dose diária de RBV*
<47 (<103)	15 mg/kg/dia
47-49 (103-108)	600 mg/dia
50-65 (110-143)	800 mg/dia
66-80 (145-176)	1000 mg/dia
>81 (178)	1200 mg/dia

* A dose diária de ribavirina baseia-se no peso e é administrada por via oral, com alimentos, em duas doses repartidas.

No que diz respeito à coadministração com outros antivirais de ação direta contra o VHC, ver secção 4.4.

Modificação da dose em adultos

A diminuição da dose de Sovaldi não é recomendada.

Se o sofosbuvir for utilizado em associação com o peginterferão alfa e um doente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada com este medicamento, a dose de peginterferão alfa deve ser diminuída ou descontinuada. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa para obter informações adicionais sobre como diminuir e/ou descontinuar a dose de peginterferão alfa.

Se um doente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada com a ribavirina, a dose de ribavirina deve ser modificada ou descontinuada, se adequado, até a reação adversa desaparecer ou diminuir de gravidade. A Tabela 4 apresenta as recomendações para modificações e descontinuação da dose com base na concentração da hemoglobina e estado cardíaco do doente.

Tabela 4: Recomendações para modificação da dose de ribavirina para coadministração com Sovaldi em adultos

Valores laboratoriais	Diminuir a dose de ribavirina para 600 mg/dia se:	Descontinuar a ribavirina se:
Hemoglobina em doentes sem doença cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina em doentes com antecedentes de doença cardíaca estável	Diminuição da hemoglobina ≥ 2 g/dl durante qualquer período de tratamento de 4 semanas	< 12 g/dl apesar de 4 semanas numa dose reduzida

Depois de a ribavirina ter sido interrompida devido a uma anomalia laboratorial ou manifestação clínica, poderá ser feita uma tentativa de reiniciar a ribavirina na dose de 600 mg por dia e aumentar subsequentemente a dose para 800 mg por dia. Contudo, não se recomenda que a ribavirina seja aumentada para a dose inicialmente atribuída (1.000 mg a 1.200 mg por dia).

Modificação da dose em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos

A diminuição da dose de Sovaldi não é recomendada.

Se um doente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada com a ribavirina, a dose de ribavirina deve ser modificada ou descontinuada, se adequado, até a reação adversa desaparecer ou diminuir de gravidade. Consulte o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para obter orientações sobre a modificação ou a descontinuação da dose.

Descontinuação da administração

Se os outros medicamentos utilizados em associação com Sovaldi forem permanentemente descontinuados, Sovaldi também deverá ser descontinuado (ver secção 4.4).

Vómitos e doses omitidas

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 2 horas após a administração da dose devem tomar uma dose adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 2 horas após a administração da dose, não é necessária uma dose adicional. Estas recomendações baseiam-se na cinética de absorção do sofosbuvir e do GS-331007, sugerindo que a maior parte da dose é absorvida no período de 2 horas após a sua administração.

Se houver omissão de uma dose e isto acontecer no período de 18 horas após a hora normal, os doentes devem ser instruídos a tomar a dose assim que possível e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os doentes devem ser instruídos a esperar e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomar uma dose a dobrar.

Populações especiais

Idosos

Não se justificam ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos de Sovaldi em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) e doença renal em fase terminal (DRFT) necessitando de hemodiálise. Sovaldi pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secção 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos de Sovaldi em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de Sovaldi não foram estabelecidas em doentes com cirrose descompensada.

Doentes em lista de espera para transplantação hepática

A duração da administração de Sovaldi em doentes em lista de espera para transplantação hepática deve ser orientada pela avaliação dos benefícios e riscos potenciais para cada doente em individual (ver secção 5.1).

Recetores adultos de transplante hepático

Sovaldi em associação com a ribavirina é recomendado durante 24 semanas em recetores de transplante hepático. Em adultos, recomenda-se uma dose inicial de ribavirina de 400 mg, administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos. Se a dose inicial de ribavirina for bem tolerada, a dose pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 1.000-1.200 mg por dia (1.000 mg em doentes com um peso < 75 kg e 1.200 mg em doentes com um peso ≥ 75 kg). Se a dose inicial de ribavirina não for bem tolerada, a dose deve ser reduzida conforme clinicamente indicado, com base nos níveis de hemoglobina (ver secção 5.1).

População pediátrica com idade < 3 anos

A segurança e eficácia de Sovaldi em crianças com < 3 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser informados que têm de engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s). O(s) comprimido(s) revestido(s) por película não deve(m) ser mastigado(s) ou esmagado(s), devido ao sabor amargo da substância ativa. O(s) comprimido(s) deve(m) ser tomado(s) com alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Medicamentos que são indutores fortes da glicoproteína P (P-gp) no intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão). A coadministração irá diminuir significativamente a concentração plasmática de sofosbuvir podendo resultar na perda de eficácia de Sovaldi (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Sovaldi não é recomendado para administração como monoterapia e deve ser prescrito em associação com outros medicamentos para o tratamento da infeção hepatite C. Se os outros medicamentos utilizados em associação com Sovaldi forem permanentemente descontinuados, Sovaldi também deverá ser descontinuado (ver secção 4.2). Consultar o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos prescritos concomitantemente antes de iniciar a terapêutica com Sovaldi.

Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos potencialmente fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona. A bradicardia ocorreu geralmente dentro de horas a dias, mas foram observados casos de aparecimento mais tardio, a maioria dos quais até 2 semanas após o início do tratamento para o VHC.

A amiodarona só deve ser utilizada em doentes a tomar Sovaldi quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam sujeitos a monitorização cardíaca em contexto hospitalar durante as primeiras 48 horas após a coadministração, após a qual deve ser instituída monitorização diária da frequência cardíaca em regime ambulatorio ou de automonitorização, pelo menos durante as 2 primeiras semanas de tratamento.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização cardíaca tal como descrito acima no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Sovaldi.

Todos os doentes que estejam a utilizar concomitantemente ou tenham utilizado recentemente amiodarona, devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

Coinfeção por VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuado o rastreio do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6 anteriormente tratados

Sovaldi não foi estudado num estudo de fase 3 em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6 anteriormente tratados. Portanto, a duração ótima do tratamento nesta população não foi estabelecida (ver também secções 4.2 e 5.1).

Deve considerar-se o tratamento destes doentes e a possibilidade de prolongar a duração da terapêutica com sofosbuvir, peginterferão alfa e ribavirina para além de 12 semanas e até 24 semanas, especialmente nos subgrupos que têm um ou mais fatores historicamente associados a taxas mais baixas de resposta a terapêuticas baseadas em interferões (fibrose/cirrose avançada, concentrações virais iniciais elevadas, raça negra, genótipo IL28B não CC).

Tratamento de doentes com infeção pelo VHC de genótipo 5 ou 6

Os dados clínicos que apoiam a utilização de Sovaldi em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 5 e 6 são muito limitados (ver secção 5.1).

Terapêutica sem interferão para a infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6

Regimes sem interferão com Sovaldi para doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 e 6 não foram investigados em estudos de fase 3 (ver secção 5.1). O regime e a duração do tratamento ótimos não foram estabelecidos. Estes regimes só deverão ser utilizados em doentes que são intolerantes ao interferão ou que não são elegíveis para o tratamento com interferão e têm uma necessidade urgente de tratamento.

Coadministração com outros antivirais de ação direta contra o VHC

Sovaldi só deve ser coadministrado com outros medicamentos antivirais de ação direta caso se considere que o benefício supera os riscos, tendo como base os dados disponíveis. Não existem dados que apoiem a coadministração de Sovaldi e telaprevir ou boceprevir. Esta coadministração não é recomendada (ver também secção 4.5).

Gravidez e utilização concomitante com ribavirina

Quando Sovaldi é utilizado em associação com a ribavirina ou com o peginterferão alfa/ribavirina, as mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante um período de tempo após o tratamento, de acordo com o recomendado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

Utilização com indutores moderados da P-gp

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp no intestino (p. ex., modafinil, oxcabazepina e rifapentina) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Sovaldi. A coadministração destes medicamentos com Sovaldi não é recomendada (ver secção 4.5).

Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

Compromisso renal

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e DRFT necessitando de hemodiálise. Sovaldi pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). Quando Sovaldi é utilizado em associação com a ribavirina ou com o peginterferão alfa/ribavirina, consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina no caso de doentes com depuração da creatinina (CrCl) < 50 ml/min (ver também secção 5.2).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido. Após a administração oral de Sovaldi, o sofosbuvir é rapidamente absorvido e sujeito a extensos metabolismos hepático de primeira passagem e intestinal. A clivagem hidrolítica intracelular do pró-fármaco, catalisada por enzimas incluindo a carboxilesterase 1 e os passos sequenciais de fosforilação catalisados por cinases de nucleótidos, resulta na formação do trifosfato análogo do nucleósido de uridina farmacologicamente ativo. O metabolito inativo circulante predominante GS-331007, que é responsável por mais de 90% da exposição sistémica às substâncias relacionadas com o fármaco é formado por vias sequenciais e paralelas à formação do metabolito ativo. A substância de origem sofosbuvir é responsável por aproximadamente 4% da exposição sistémica às substâncias relacionadas com o fármaco (ver secção 5.2). Em estudos de farmacologia clínica, tanto o sofosbuvir como o GS-331007 foram monitorizados para fins de análises farmacocinéticas.

O sofosbuvir é um substrato do transportador de fármacos P-gp e da proteína de resistência ao cancro da mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP), enquanto o GS-331007 não é.

Os medicamentos que são indutores fortes da P-gp no intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e hipericão) podem diminuir significativamente a concentração plasmática do sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi e, portanto, são contraindicados com Sovaldi (ver secção 4.3). Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp no intestino (p. ex., modafinil, oxcarbazepina e rifapentina) podem diminuir a concentração plasmática do sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Sovaldi. A coadministração destes medicamentos com Sovaldi não é recomendada (ver secção 4.4). A coadministração de Sovaldi com medicamentos que inibem a P-gp e/ou a BCRP podem aumentar a concentração plasmática do sofosbuvir sem aumentar a concentração plasmática do GS-331007, assim Sovaldi pode ser coadministrado com inibidores da P-gp e/ou da BCRP. O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores da P-gp e da BCRP e, portanto, não se prevê que aumentem as exposições de medicamentos que são substratos destes transportadores.

A via de ativação metabólica intracelular do sofosbuvir é mediada por vias de fosforilação de nucleótidos e de hidrolases geralmente de baixa afinidade e alta capacidade, o que é improvável que estas sejam afetadas por medicamentos concomitantes (ver secção 5.2).

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Sovaldi, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

Impacto da terapêutica com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

A farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado (p. ex., agentes imunossuppressores, tais como os inibidores de calcineurina) pode ser afetada por alterações na função hepática durante a terapêutica com AAD, relacionadas com a depuração do VHC.

Outras interações

A informação sobre interações medicamentosas de Sovaldi com possíveis medicamentos concomitantes está resumida abaixo na Tabela 5 (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [*geometric least-squares mean*, GLSM] era semelhante “↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de equivalência predeterminados). Esta tabela não é totalmente abrangente.

Tabela 5: Interações entre Sovaldi e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
ANALÉPTICOS		
Modafinil	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indução da P-gp)	Prevê-se que a coadministração de Sovaldi com modafinil diminua a concentração de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi. Esta coadministração não é recomendada.
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Efeito sobre as concentrações de amiodarona e sofosbuvir desconhecido.	A coadministração de amiodarona com um regime contendo sofosbuvir pode causar bradicardia sintomática grave. A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Sovaldi (ver secções 4.4 e 4.8).
ANTICOAGULANTES		
Antagonistas da vitamina K	Interação não estudada.	Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com Sovaldi.
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indução da P-gp)	Sovaldi é contraindicado com fenobarbital e fenitoína (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
Carbamazepina	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Indução da P-gp)	Sovaldi é contraindicado com carbamazepina (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indução da P-gp)	Prevê-se que a coadministração de Sovaldi com oxcarbazepina diminua a concentração de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi. Esta coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^f (dose única de 600 mg)	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C_{min} (NA) (Indução da P-gp)	Sovaldi é contraindicado com a rifampicina (ver secção 4.3).
Rifabutina	<i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (Indução da P-gp)	Não são necessários ajustes da dose de Sovaldi quando utilizado concomitantemente com rifabutina.
Rifapentina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indução da P-gp)	Prevê-se que a coadministração de Sovaldi com a rifapentina diminua a concentração de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Sovaldi. Esta coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).
SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hiperício	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indução da P-gp)	Sovaldi é contraindicado com o hiperício (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS CONTRA O VHC: INIBIDORES DA PROTEASE DO VHC		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV ou BOC)	Não existem dados sobre interações medicamentosas no que respeita à coadministração de Sovaldi com boceprevir ou telaprevir.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona ^f (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia])	<i>R-metadona</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadona</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de metadona quando o sofosbuvir e a metadona são utilizados concomitantemente.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina ^e (dose única de 600 mg)	<i>Ciclosporina</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de ciclosporina no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de ciclosporina.
Tacrolímus ^e (dose única de 5 mg)	<i>Tacrolímus:</i> ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de tacrolímus no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de tacrolímus.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA		
Efavirenz ^f (600 mg uma vez por dia) ^d	<i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de efavirenz quando o sofosbuvir e o efavirenz são utilizados concomitantemente.
Emtricitabina ^f (200 mg uma vez por dia) ^d	<i>Emtricitabina</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de emtricitabina quando o sofosbuvir e a emtricitabina são utilizados concomitantemente.
Tenofovir disoproxil ^f (245 mg uma vez por dia) ^d	<i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de tenofovir disoproxil quando o sofosbuvir e o tenofovir disoproxil são utilizados concomitantemente.
Rilpivirina ^f (25 mg uma vez por dia)	<i>Rilpivirina</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de rilpivirina quando o sofosbuvir e a rilpivirina são utilizados concomitantemente.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos fármacos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendação respeitante à coadministração com Sovaldi
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH		
Darunavir potenciado com ritonavir ^f (800/100 mg uma vez por dia)	<i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de darunavir (potenciado com ritonavir) quando o sofosbuvir e o darunavir são utilizados concomitantemente.
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE		
Raltegravir ^f (400 mg duas vezes por dia)	<i>Raltegravir</i> ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de sofosbuvir ou de raltegravir quando o sofosbuvir e o raltegravir são utilizados concomitantemente.
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato/etinilestradiol	<i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)	Não são necessários ajustes da dose de norgestimato/etinilestradiol quando o sofosbuvir e norgestimato/etinilestradiol são utilizados concomitantemente.

NA = Não disponível/não aplicável

a. Razão média (IC de 90%) da farmacocinética do fármaco coadministrado com/sem sofosbuvir e razão média de sofosbuvir e GS-331007 com/sem fármaco coadministrado. Sem efeito = 1,00

b. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis

c. Comparação baseada em controlos anteriores

d. Administrado como Atripla

e. Limites de bioequivalência 80%-125%

f. Limites de equivalência 70%-143%

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Quando Sovaldi é utilizado em associação com a ribavirina ou peginterferão alfa/ribavirina, deve tomar-se extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em parceiras de doentes do sexo masculino. Efeitos teratogénicos e/ou embriocidas significativos foram demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina (ver secção 4.4). As mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros do sexo masculino devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante um período de tempo após o tratamento ter terminado, de acordo com o recomendado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sofosbuvir em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento fetal em ratos e coelhos com as doses mais altas estudadas. Contudo, não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir no rato em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Sovaldi durante a gravidez.

Contudo, se a ribavirina for coadministrada com o sofosbuvir, aplicam-se as contraindicações respeitantes à utilização de ribavirina durante a gravidez (ver também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina).

Amamentação

Desconhece-se se o sofosbuvir e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de metabolitos no leite (para mais pormenores, ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por conseguinte, Sovaldi não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de Sovaldi na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sovaldi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser informados que foram notificadas fadiga e perturbação da atenção, tonturas e visão pouco nítida durante o tratamento com sofosbuvir em associação com peginterferão alfa e ribavirina (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança em adultos

A avaliação das reações adversas baseia-se em dados agrupados de cinco estudos clínicos de fase 3 (controlados e não controlados).

Sovaldi foi estudado em associação com a ribavirina, com ou sem peginterferão alfa. Neste contexto, não foram identificadas reações adversas a medicamentos específicas para o sofosbuvir. As reações adversas a medicamentos mais frequentes que ocorreram em doentes a receberem sofosbuvir e ribavirina ou sofosbuvir, ribavirina e peginterferão alfa foram fadiga, cefaleias, náuseas e insónia.

Resumo tabelado das reações adversas

As seguintes reações adversas a medicamentos foram identificadas com sofosbuvir em associação com ribavirina ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina (Tabela 6). As reações adversas estão a seguir indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 6: Reações adversas a medicamentos identificadas com sofosbuvir em associação com ribavirina ou com peginterferão alfa e ribavirina

Frequência	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infeções e infestações:</i>		
Frequentes	nasofaringite	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>		
Muito frequentes	diminuição da hemoglobina	anemia, neutropenia, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de plaquetas
Frequentes	anemia	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>		
Muito frequentes	diminuição do apetite ^d	diminuição do apetite
Frequentes		diminuição de peso
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>		
Muito frequentes	insónia	insónia
Frequentes	depressão	depressão, ansiedade, agitação
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>		
Muito frequentes	cefaleias	tonturas, cefaleias
Frequentes	perturbação da atenção	enxaqueca, alteração da memória, perturbação da atenção
<i>Afeções oculares:</i>		
Frequentes		visão pouco nítida
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>		
Muito frequentes		dispneia, tosse
Frequentes	dispneia, dispneia de esforço, tosse	dispneia de esforço
<i>Doenças gastrointestinais:</i>		
Muito frequentes	náuseas	diarreia, náuseas, vómitos
Frequentes	desconforto abdominal, obstipação, dispepsia	obstipação, xerostomia, refluxo gastroesofágico
<i>Afeções hepatobiliares:</i>		
Muito frequentes	aumento da bilirrubina sanguínea	aumento da bilirrubina sanguínea
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>		
Muito frequentes		erupção cutânea, prurido
Frequentes	alopecia, pele seca, prurido	alopecia, pele seca
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>		
Muito frequentes		artralgia, mialgia

Frequência	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
Frequentes	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia	dor nas costas, espasmos musculares
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>		
Muito frequentes	fadiga, irritabilidade	arrepios, fadiga, doença do tipo gripal, irritabilidade, dor, pirexia
Frequentes	pirexia, astenia	dor no peito, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferão alfa; d. A diminuição do apetite foi identificada como reação adversa a Sovaldi em associação com ribavirina solução oral em doentes pediátricos com 3 a < 12 anos de idade

Descrição de reações adversas selecionadas

Arritmias cardíacas

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona concomitantemente e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

Afeções dos tecidos cutâneos

Frequência desconhecida: síndrome de Stevens-Johnson

Outras populações especiais

Coinfeção por VIH/VHC

O perfil de segurança do sofosbuvir e da ribavirina em doentes adultos coinfectados pelos VHC/VIH foi semelhante ao que foi observado em doentes monoinfectados pelo VHC tratados com sofosbuvir e ribavirina nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1).

Doentes em lista de espera para transplantação hepática

O perfil de segurança do sofosbuvir e da ribavirina em doentes adultos infectados pelo VHC antes da transplantação hepática foi semelhante ao que foi observado em doentes tratados com sofosbuvir e ribavirina nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1).

Doentes com compromisso renal

Sofosbuvir numa associação de dose fixa com lepidasvir foi administrado durante 12 semanas a 18 doentes com HCC de genótipo 1 e compromisso renal grave num estudo aberto (Estudo 0154). A segurança de sofosbuvir numa associação de dose fixa com lepidasvir ou velpatasvir foi estudada em 154 doentes com DRFT necessitando de diálise (Estudo 4062 e Estudo 4063). Neste cenário, a exposição ao metabolito do sofosbuvir, GS-331007, está aumentada 20 vezes, excedendo os níveis para os quais foram observadas reações adversas em ensaios pré-clínicos. Neste conjunto limitado de dados de segurança clínica, a taxa de acontecimentos adversos e mortes não estava claramente elevada em relação ao que é de esperar em doentes com DRFT.

Recetores adultos de transplante hepático

O perfil de segurança do sofosbuvir e da ribavirina em recetores adultos de transplante hepático com hepatite C crónica foi semelhante ao que observado em doentes tratados com sofosbuvir e ribavirina nos estudos clínicos de fase 3 (ver secção 5.1). No estudo 0126, a diminuição da hemoglobina durante o tratamento foi muito frequente com 32,5% (13/40 doentes) com uma diminuição da hemoglobina para <10 g/dl, 1 dos quais também com uma diminuição para <8,5 g/dl. Oito doentes (20%) receberam epoetina e/ou um medicamento derivado do sangue. Em 5 doentes (12,5%), os fármacos em estudo foram descontinuados, modificados ou interrompidos devido a acontecimentos adversos.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Sovaldi em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos têm por base os dados de 106 doentes que foram tratados com Sovaldi e ribavirina durante 12 semanas (doentes com genótipo 2) e durante 24 semanas (doentes com genótipo 3) num ensaio clínico de fase 2 aberto. Não foram identificadas reações adversas a medicamentos específicas para o Sovaldi. As reações adversas observadas foram geralmente consistentes com as observadas em estudos clínicos de

Sovaldi e ribavirina em adultos (ver Tabela 6). A diminuição do apetite foi observada como reação adversa a medicamentos muito frequente a Sovaldi em associação com ribavirina solução oral em doentes pediátricos com 3 a < 12 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de sofosbuvir documentada foi uma dose supratrapêutica única de 1.200 mg de sofosbuvir administrada a 59 indivíduos saudáveis. Nesse estudo não se observaram efeitos desfavoráveis com este nível de dose e as reações adversas tiveram uma frequência e gravidade semelhantes às que foram notificadas nos grupos de tratamento com o placebo e com 400 mg de sofosbuvir. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Sovaldi. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com Sovaldi consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. A hemodiálise pode remover eficazmente (razão de extração de 53%) o metabolito circulante predominante GS-331007. Uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, antiviral de ação direta, código ATC: J05AP08

Mecanismo de ação

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da ARN polimerase ARN-dependente VHC NS5B, que é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. Num ensaio bioquímico, o GS-461203 inibiu a atividade de polimerase da VHC NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a, com valores da concentração inibitória de 50% (CI₅₀) variando entre 0,7 e 2,6 µM. O GS-461203 (o metabolito ativo do sofosbuvir) não é um inibidor das ADN e ARN polimerases humanas, nem é um inibidor da ARN polimerase mitocondrial.

Atividade antiviral

Em ensaios de replicação do VHC, os valores da concentração eficaz (CE_{50}) de sofosbuvir contra replicões (unidades de replicação) de comprimento completo dos genótipos 1a, 1b, 2a, 3a e 4a foram 0,04; 0,11; 0,05; 0,05 e 0,04 μ M, respectivamente, e os valores de CE_{50} de sofosbuvir contra replicões quiméricos 1b que codificam a NS5B dos genótipos 2b, 5a ou 6a foram de 0,014 a 0,015 μ M. A CE_{50} média $\pm$ DP de sofosbuvir contra replicões quiméricos que codificam sequências da NS5B de isolados clínicos foi de $0,068 \pm 0,024$ μ M para o genótipo 1a ($n = 67$), $0,11 \pm 0,029$ μ M para o genótipo 1b ($n = 29$), $0,035 \pm 0,018$ μ M para o genótipo 2 ($n = 15$) e de $0,085 \pm 0,034$ μ M para o genótipo 3a ($n = 106$). Nestes ensaios, a atividade antiviral *in vitro* do sofosbuvir contra os genótipos menos frequentes 4, 5 e 6 foi semelhante à que foi observada com os genótipos 1, 2 e 3.

A presença de 40% de soro humano não teve qualquer efeito na atividade anti-VHC do sofosbuvir.

Resistência

Em cultura de células

Replicões do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foram selecionados em cultura de células. A sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foi associada à substituição primária S282T da NS5B em todos os genótipos de replicões examinados. A mutagênese sítio-dirigida da substituição S282T em replicões de 8 genótipos conferiu uma sensibilidade 2 a 18 vezes menor ao sofosbuvir e diminuiu a capacidade de replicação viral em 89% a 99%, em comparação com o tipo selvagem correspondente. Em ensaios bioquímicos, a polimerase NS5B recombinante de genótipos 1b, 2a, 3a e 4a, que expressam a substituição S282T, revelou uma sensibilidade reduzida ao GS-461203 em comparação com os respectivos tipos selvagens.

Em estudos clínicos — Adultos

Numa análise agrupada de 991 doentes que receberam sofosbuvir em estudos de fase 3, 226 doentes qualificaram-se para análise da resistência resultante de falência virológica ou de descontinuação prematura do medicamento do estudo, e que tinham um ARN VHC > 1.000 UI/ml. Estavam disponíveis sequências de NS5B após início do estudo em 225 dos 226 doentes com dados de sequenciação profunda (limite do ensaio de 1%) de 221 destes doentes. A substituição S282T de resistência associada ao sofosbuvir não foi detetada em nenhum destes doentes por sequenciação profunda ou por sequenciação populacional. A substituição S282T na NS5B foi detetada em apenas um indivíduo que recebeu Sovaldi em monoterapia num estudo de fase 2. Este indivíduo apresentava $< 1\%$ de VHC com S282T no início do estudo e desenvolveu S282T ($> 99\%$) às 4 semanas pós-tratamento, o que resultou numa alteração de 13,5 vezes na CE_{50} do sofosbuvir e na diminuição da capacidade de replicação viral. A substituição S282T reverteu para o tipo selvagem durante as 8 semanas seguintes e deixou de ser detetável por sequenciação profunda às 12 semanas pós-tratamento.

Nos estudos clínicos de fase 3 detetaram-se duas substituições da NS5B, L159F e V321A, em amostras de recidivas pós-tratamento de múltiplos doentes infetados pelo VHC de genótipo 3. Não foi detetado qualquer desvio na sensibilidade fenotípica ao sofosbuvir ou à ribavirina, em isolados de indivíduos com estas substituições. Para além disso, foram detetadas substituições S282R e L320F ao longo do tratamento por sequenciação profunda num indivíduo pré-transplante com uma resposta parcial ao tratamento. Desconhece-se qual a significância clínica destes dados.

Efeito de polimorfismos iniciais do VHC sobre os resultados do tratamento

População adulta

As sequências iniciais da NS5B foram obtidas de 1.292 doentes dos estudos de fase 3 por sequenciação populacional e a substituição S282T não foi detetada em nenhum indivíduo com uma sequência inicial disponível. Numa análise que avaliou o efeito de polimorfismos iniciais sobre os resultados do tratamento, não se observou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de variantes de VHC NS5B no início do estudo e os resultados do tratamento.

População pediátrica

A presença de VARs da NS5B não teve impacto no resultado do tratamento; todos os doentes com VARs do inibidor nucleosídeo da NS5B no início do estudo alcançaram uma RVS após tratamento com sofosbuvir.

Resistência cruzada

Os replicões do VHC que expressam a substituição S282T de resistência associada ao sofosbuvir eram completamente sensíveis a outras classes de agentes anti-VHC. O sofosbuvir reteve a sua atividade contra as substituições L159F e L320F da NS5B associadas à resistência a outros inibidores nucleosídeos. O sofosbuvir apresentou uma atividade completa contra substituições associadas à resistência a outros antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação, como os inibidores não nucleosídeos da NS5B, os inibidores da protease NS3 e os inibidores da NS5A.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do sofosbuvir foi avaliada em cinco estudos de fase 3 num total de 1.568 doentes adultos com hepatite C crónica de genótipo 1 a 6. Um estudo foi conduzido em doentes com hepatite C crónica de genótipo 1, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior a tratamento, em associação com peginterferão alfa 2a e ribavirina, e os outros quatro estudos foram conduzidos em doentes com hepatite C crónica de genótipo 2 ou 3 em associação com ribavirina, incluindo um em doentes sem exposição anterior a tratamento, um em doentes intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão, um em doentes anteriormente tratados com um regime à base de interferão e um em todos os doentes independentemente da história terapêutica anterior ou da capacidade de receber tratamento com interferão. Os doentes nestes estudos tinham doença hepática compensada, incluindo cirrose. O sofosbuvir foi administrado numa dose de 400 mg uma vez por dia. A dose de ribavirina consistiu numa dose baseada no peso de 1.000-1.200 mg administrada diariamente em duas doses repartidas e a dose de peginterferão alfa 2a, quando aplicável, foi de 180 µg por semana. A duração do tratamento foi fixa em cada estudo e não foi orientada pelos níveis de ARN VHC dos doentes (algoritmo não orientado pela resposta).

Os valores de ARN VHC no plasma foram determinados durante os estudos clínicos utilizando o teste *COBAS TaqMan HCV* (versão 2.0), para utilização com o *High Pure System*. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI/ml. Em todos os estudos utilizou-se a resposta virológica sustida (RVS) como critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC, que foi definida como um valor de ARN VHC inferior ao LIQ às 12 semanas após terminar o tratamento (RVS12).

Estudos clínicos em doentes com hepatite C crónica de genótipo 1, 4, 5 e 6

Doentes adultos sem exposição anterior ao tratamento - NEUTRINO (estudo 110)

NEUTRINO consistiu num estudo aberto, com um único braço de tratamento, que avaliou 12 semanas de tratamento com sofosbuvir em associação com peginterferão alfa 2a e ribavirina em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1, 4, 5 ou 6 sem exposição anterior ao tratamento.

Os doentes tratados (n = 327) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 19 a 70); 64% dos doentes eram do sexo masculino; 79% eram de raça branca; 17% de raça negra; 14% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 29 kg/m² (intervalo: 18 a 56 kg/m²); 78% tinham um ARN VHC inicial superior a 6 log₁₀ UI/ml; 17% tinham cirrose; 89% tinham VHC de genótipo 1 e 11% tinham VHC de genótipo 4, 5 ou 6. A Tabela 7 apresenta as taxas de resposta no grupo de tratamento com sofosbuvir + peginterferão alfa + ribavirina.

Tabela 7: Taxas de resposta no estudo NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semanas (n = 327)
RVS12 global	91% (296/327)
Resultados em doentes sem RVS12	
Falência virológica sob tratamento	0/327
Recidiva ^a	9% (28/326)
Outros ^b	1% (3/327)

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

As taxas de resposta em subgrupos selecionados são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados no estudo NEUTRINO

	SOF+PEG+RBV 12 semanas (n = 327)
Genótipo	
Genótipo 1	90% (262/292)
Genótipo 4, 5 ou 6	97% (34/35)
Cirrose	
Não	93% (253/273)
Sim	80% (43/54)
Raça	
Negra	87% (47/54)
Não-negra	91% (249/273)

As taxas de RVS12 foram igualmente elevadas em doentes que tinham inicialmente o alelo IL28B C/C [94/95 (99%)] e o alelo não C/C (C/T ou T/T) [202/232 (87%)].

27/28 doentes com o VHC de genótipo 4 obtiveram uma RVS12. Neste estudo, apenas um indivíduo com infeção pelo VHC de genótipo 5 e os 6 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 6 obtiveram uma RVS12.

Estudos clínicos em doentes com hepatite C crónica de genótipo 2 e 3

Adultos sem exposição anterior ao tratamento - FISSION (estudo 1231)

FISSION foi um estudo aleatorizado, aberto, controlado com comparador ativo, que avaliou 12 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em comparação com 24 semanas de tratamento com peginterferão alfa 2a e ribavirina em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 2 ou 3 sem exposição anterior ao tratamento. As doses de ribavirina utilizadas nos braços de tratamento de sofosbuvir + ribavirina e de peginterferão alfa 2a + ribavirina foram respetivamente de 1.000-1.200 mg/dia, com base no peso, e de 800 mg/dia independentemente do peso. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 e estratificados em função de cirrose (presença *versus* ausência), genótipo do VHC (2 *versus* 3) e nível inicial de ARN VHC (< 6 log₁₀ UI/ml *versus* ≥ 6 log₁₀ UI/ml). Os doentes com VHC de genótipo 2 ou 3 foram incluídos numa razão de cerca de 1:3.

Os doentes tratados (n = 499) tinham uma idade mediana de 50 anos (intervalo: 19 a 77); 66% dos doentes eram do sexo masculino; 87% eram de raça branca; 3% de raça negra; 14% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m² (intervalo: 17 a 52 kg/m²); 57% tinham níveis iniciais de ARN VHC superiores a 6 log₁₀ UI/ml; 20% tinham cirrose; 72% tinham VHC de genótipo 3. A Tabela 9 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina e com peginterferão alfa + ribavirina.

Tabela 9: Taxas de resposta no estudo FISSION

	SOF+RBV 12 semanas (n = 256)^a	PEG+RBV 24 semanas (n = 243)
RVS12 global	67% (171/256)	67% (162/243)
Genótipo 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genótipo 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	< 1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva ^b	30% (76/252)	21% (46/217)
Outros ^c	3% (8/256)	7% (17/243)

a. A análise de eficácia inclui 3 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 2/1 recombinante.

b. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

c. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A diferença das taxas de RVS12 global entre os grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina e com peginterferão alfa + ribavirina foi de 0,3% (intervalo de confiança de 95%: -7,5% a 8,0%) e o estudo satisfaz o critério predefinido de não inferioridade.

As taxas de resposta em doentes com cirrose no início estão apresentadas na Tabela 10 em função do genótipo do VHC.

Tabela 10: Taxas de RVS12 em função de cirrose e genótipo no estudo FISSION

	Genótipo 2		Genótipo 3	
	SOF+RBV 12 semanas (n = 73)^a	PEG+RBV 24 semanas (n = 67)	SOF+RBV 12 semanas (n = 183)	PEG+RBV 24 semanas (n = 176)
Cirrose				
Não	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
Sim	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

a. A análise de eficácia inclui 3 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 2/1 recombinante.

Indivíduos intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão - POSITRON (estudo 107)

POSITRON foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que avaliou 12 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina (n = 207) em comparação com o placebo (n = 71) em doentes intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 3:1 e estratificados em função de cirrose (presença *versus* ausência).

Os doentes tratados (n = 278) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 21 a 75); 54% dos doentes eram do sexo masculino; 91% eram de raça branca; 5% de raça negra; 11% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m² (intervalo: 18 a 53 kg/m²); 70% tinham níveis iniciais de ARN VHC superiores a 6 log₁₀ UI/ml; 16% tinham cirrose; 49% tinham VHC de genótipo 3. As proporções de doentes que eram intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão foram respetivamente de 9%, 44% e 47%. A maioria dos doentes não tinham sido submetidos anteriormente a tratamento para o VHC (81,3%). A Tabela 11 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina e com placebo.

Tabela 11: Taxas de resposta no estudo POSITRON

	SOF+RBV 12 semanas (n = 207)	Placebo 12 semanas (n = 71)
RVS12 global	78% (161/207)	0/71
Genótipo 2	93% (101/109)	0/34
Genótipo 3	61% (60/98)	0/37
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva ^a	20% (42/205)	0/0
Outros ^b	2% (4/207)	3% (2/71)

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A taxa de RVS12 no grupo de tratamento com sofosbuvir + ribavirina foi estatisticamente significativa quando comparada com o placebo ($p < 0,001$).

A Tabela 12 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose e classificação relativa ao interferão.

Tabela 12: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados em função do genótipo no POSITRON

	SOF+RBV 12 semanas	
	Genótipo 2 (n = 109)	Genótipo 3 (n = 98)
Cirrose		
Não	92% (85/92)	68% (57/84)
Sim	94% (16/17)	21% (3/14)
Classificação relativa ao interferão		
Não elegíveis	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolerantes	100% (9/9)	50% (4/8)
Sem desejo de receber tratamento com interferão	95% (56/59)	53% (23/43)

Adultos anteriormente tratados - FUSION (estudo 108)

FUSION foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que avaliou 12 ou 16 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em doentes que não obtiveram uma RVS com o tratamento anterior à base de interferão (recidivantes e não respondedores). Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 e estratificados em função de cirrose (presença *versus* ausência) e do genótipo do VHC (2 *versus* 3).

Os doentes tratados (n = 201) tinham uma idade mediana de 56 anos (intervalo: 24 a 70); 70% dos doentes eram do sexo masculino; 87% eram de raça branca; 3% de raça negra; 9% eram de origem hispânica ou latino-americanos; o índice de massa corporal médio era de 29 kg/m² (intervalo: 19 a 44 kg/m²); 73% tinham níveis iniciais de ARN VHC superiores a 6 log₁₀ UI/ml; 34% tinham cirrose; 63% tinham VHC de genótipo 3 e 75% tinham recidivado anteriormente. A Tabela 13 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento com sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas e 16 semanas.

Tabela 13: Taxas de resposta no estudo FUSION

	SOF+RBV 12 semanas (n = 103)^a	SOF+RBV 16 semanas (n = 98)^a
RVS12 global	50% (51/103)	71% (70/98)
Genótipo 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genótipo 3	30% (19/64)	62% (39/63)
Resultados em doentes sem RVS12		
Falência virológica sob tratamento	0/103	0/98
Recidiva ^b	48% (49/103)	29% (28/98)
Outros ^c	3% (3/103)	0/98

a. A análise de eficácia inclui 6 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 2/1 recombinante.

b. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

c. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A Tabela 14 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose e resposta ao tratamento anterior para o VHC.

Tabela 14: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados em função do genótipo no estudo FUSION

	Genótipo 2		Genótipo 3	
	SOF+RBV 12 semanas (n = 39)	SOF+RBV 16 semanas (n = 35)	SOF+RBV 12 semanas (n = 64)	SOF+RBV 16 semanas (n = 63)
Cirrose				
Não	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
Sim	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
Resposta ao tratamento anterior para o VHC				
Recidivante	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
Não respondedor	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

Adultos sem exposição anterior ao tratamento e adultos anteriormente tratados - VALENCE (estudo 133)

VALENCE foi um estudo de fase 3 que avaliou o sofosbuvir em associação com a ribavirina baseada no peso para o tratamento da infeção pelo VHC de genótipo 2 ou 3 em doentes sem exposição anterior ao tratamento ou em doentes que não obtiveram uma RVS com o tratamento anterior à base de interferão, incluindo doentes com cirrose compensada. O estudo foi concebido como uma comparação direta do sofosbuvir e ribavirina *versus* placebo durante 12 semanas. Contudo, com base nos dados emergentes, o estudo foi desocultado e todos os doentes com VHC de genótipo 2 continuaram a receber sofosbuvir e ribavirina durante 12 semanas, enquanto que o tratamento para os doentes com VHC de genótipo 3 foi prolongado durante 24 semanas. Onze doentes com VHC de genótipo 3 já tinham completado o tratamento com sofosbuvir e ribavirina de 12 semanas, na altura da alteração.

Os doentes tratados (n = 419) tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 19 a 74); 60% dos doentes eram do sexo masculino; o índice de massa corporal mediano era de 25 kg/m² (intervalo: 17 a 44 kg/m²); o nível inicial médio de ARN VHC era de 6,4 log₁₀UI/ml; 21% tinham cirrose; 78% tinham VHC de genótipo 3 e 65% tinham recidivado anteriormente. A Tabela 15 apresenta as taxas de resposta nos grupos de tratamento de sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas e 24 semanas.

Os doentes que receberam placebo não estão incluídos nas tabelas visto não terem obtido uma RVS12.

Tabela 15: Taxas de resposta no estudo VALENCE

	Genótipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)	Genótipo 3 SOF+RBV 12 semanas (n = 11)	Genótipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)
RVS12 global	93% (68/73)	27% (3/11)	84% (210/250)
Resultados em doentes sem RVS12			
Falência virológica sob tratamento	0% (0/73)	0% (0/11)	0,4% (1/250)
Recidiva ^a	7% (5/73)	55% (6/11)	14% (34/249)
Outros ^b	0% (0/73)	18% (2/11)	2% (5/250)

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A Tabela 16 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose e exposição anterior ao tratamento para o VHC.

Tabela 16: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados por genótipo no estudo VALENCE

	Genótipo 2 SOF+RBV 12 semanas (n = 73)	Genótipo 3 SOF+RBV 24 semanas (n = 250)
Sem exposição anterior ao tratamento	97% (31/32)	93% (98/105)
Não cirróticos	97% (29/30)	93% (86/92)
Cirróticos	100% (2/2)	92% (12/13)
Anteriormente tratados	90% (37/41)	77% (112/145)
Não cirróticos	91% (30/33)	85% (85/100)
Cirróticos	88% (7/8)	60% (27/45)

Concordância de RVS12 com RVS24

A concordância entre RVS12 e RVS24 (RVS 24 semanas após o fim do tratamento) após o tratamento com sofosbuvir em associação com a ribavirina ou com ribavirina e interferão peguilado demonstra um valor preditivo positivo de 99% e um valor preditivo negativo de 99%.

Eficácia e segurança clínicas em populações especiais

Doentes adultos coinfectados com VHC/VIH – PHOTON-1 (estudo 123)

O sofosbuvir foi estudado num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 12 ou 24 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em doentes com hepatite C crónica de genótipo 1, 2 ou 3, coinfectados com o VIH-1. Os doentes de genótipos 2 e 3 tinham tido ou não exposição anterior ao tratamento, enquanto que os doentes do genótipo 1 não tinham tido exposição a um tratamento anterior. A duração do tratamento foi de 12 semanas em doentes sem exposição anterior ao tratamento, com infeção pelo VHC de genótipo 2 ou 3, e de 24 semanas em doentes anteriormente tratados, com infeção pelo VHC de genótipo 3, assim como em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1. Os doentes foram medicados com 400 mg de sofosbuvir e com ribavirina baseada no peso (1.000 mg para doentes com peso < 75 kg ou 1.200 mg para doentes com peso ≥ 75 kg). Os doentes ou não estavam a ser submetidos a terapêutica antirretroviral e tinham uma contagem de células CD4+ > 500 células/mm³, ou tinham um VIH-1 virologicamente suprimido com uma contagem de células CD4+ > 200 células/mm³. 95% dos doentes receberam terapêutica antirretroviral na altura do recrutamento. Existem dados preliminares de RVS12 em 210 doentes.

A Tabela 17 apresenta as taxas de resposta em função do genótipo e exposição anterior ao tratamento para o VHC.

Tabela 17: Taxas de resposta no estudo PHOTON-1

	Genótipo 2/3 sem exposição anterior ao tratamento SOF+RBV 12 semanas (n = 68)	Genótipo 2/3 anteriormente tratados SOF+RBV 24 semanas (n = 28)	Genótipo 1 sem exposição anterior ao tratamento SOF+RBV 24 semanas (n = 114)
RVS12 global	75% (51/68)	93% (26/28)	76% (87/114)
Resultados em doentes sem RVS12			
Falência virológica sob tratamento	1% (1/68)	0/28	1% (1/114)
Recidiva ^a	18% (12/67)	7% (2/28)	22% (25/113)
Outros ^b	6% (4/68)	0/28	1% (1/114)

a. O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b. Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS12 e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

A Tabela 18 apresenta a análise de subgrupos em função do genótipo de cirrose.

Tabela 18: Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados por genótipo no estudo PHOTON-1

	Genótipo 2 do VHC		Genótipo 3 do VHC	
	SOF+RBV 12 semanas ST (n = 26)	SOF+RBV 24 semanas AT (n = 15)	SOF+RBV 12 semanas ST (n = 42)	SOF+RBV 24 semanas AT (n = 13)
Global	88% (23/26)	93% (14/15)	67% (28/42)	92% (12/13)
Sem cirrose	88% (22/25)	92% (12/13)	67% (24/36)	100% (8/8)
Cirrose	100% (1/1)	100% (2/2)	67% (4/6)	80% (4/5)

ST = sem exposição anterior ao tratamento; AT = anteriormente tratados.

Doentes adultos em lista de espera para transplantação hepática – Estudo 2025

O sofosbuvir foi estudado em doentes infetados pelo VHC, antes de serem submetidos a transplantação hepática, num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de sofosbuvir e ribavirina administrados pré-transplante para prevenção de reinfeção pós-transplante pelo VHC. O critério de avaliação primário do estudo consistiu na resposta virológica pós-transplante (RVpT, ARN VHC < LIQ às 12 semanas pós-transplante). Os doentes infetados pelo VHC, independentemente do genótipo, com carcinoma hepatocelular (CHC), que satisfaziam os critérios MILAN, foram medicados com 400 mg de sofosbuvir e com 1.000-1.200 mg de ribavirina por dia, durante um máximo de 24 semanas, subsequentemente alterado para 48 semanas, ou até à altura da transplantação hepática, consoante o que ocorresse primeiro. Uma análise interina foi conduzida em 61 doentes medicados com sofosbuvir e ribavirina; a maioria dos doentes tinha VHC de genótipo 1, 44 doentes tinham a classe A de CPT e 17 doentes tinham a classe B de CPT. Destes 61 doentes, 44 doentes foram submetidos a transplantação hepática seguindo até 48 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina; 41 tinham ARN VHC < LIQ na altura da transplantação. As taxas de resposta virológica dos 41 doentes transplantados com ARN VHC < LIQ estão descritas na Tabela 19. A duração da supressão viral antes da transplantação foi o fator mais preditivo da RVpT nos doentes que tinham um nível de ARN VHC < LIQ na altura da transplantação.

Tabela 19: Resposta virológica pós-transplante em doentes com ARN VHC < LIQ na altura da transplantação hepática

	Semana 12 pós-transplante (RVpT)^b
Resposta virológica em doentes avaliáveis ^a	23/37 (62%)

a. Doentes avaliáveis são definidos como aqueles que atingiram um ponto de tempo especificado na altura da análise interina.

b. RVpT: resposta virológica pós-transplante (ARN VHC < LIQ às 12 semanas pós-transplante).

De acordo com o protocolo, a taxa de recidiva foi de 11/15 nos doentes que descontinuíaram a terapêutica às 24 semanas.

Recetores adultos de transplante hepático - Estudo 0126

O sofosbuvir foi estudado num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 24 semanas de tratamento com sofosbuvir e ribavirina em recetores de transplante hepático com hepatite C crónica. Os doentes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade e tinham sido submetidos a transplante hepático 6 a 150 meses antes do rastreio. Os doentes apresentavam um ARN VHC $\geq 10^4$ UI/ml no rastreio e evidência documentada de infeção crónica pelo VHC pré-transplante. A dose inicial de ribavirina foi de 400 mg administrada numa dose diária repartida. Se os doentes mantivessem níveis de hemoglobina ≥ 12 g/dl, a dose de ribavirina era aumentada às semanas 2 e 4, e em intervalos de até 4 semanas até se atingir a dose apropriada com base no peso (1.000 mg por dia em doentes < 75 kg, 1.200 mg por dia em doentes com ≥ 75 kg). A dose mediana de ribavirina foi de 600 mg-800 mg por dia às semanas 4-24.

Foram incluídos 40 doentes (33 com infeção pelo VHC de genótipo 1, 6 com infeção pelo VHC de genótipo 3 e 1 com infeção pelo VHC de genótipo 4), 35 dos quais tinham anteriormente falhado no tratamento à base de interferão e 16 dos quais tinham cirrose. 28 em 40 (70%) doentes obtiveram RVS12: 22/33 (73%) com infeção pelo VHC de genótipo 1, 6/6 (100%) com infeção pelo VHC de genótipo 3 e 0/1 (0%) com infeção pelo VHC de genótipo 4. Todos os doentes que obtiveram RVS12 obtiveram RVS24 e RVS48.

Visão geral dos resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos

As tabelas seguintes (Tabela 20 a Tabela 23) apresentam os dados dos estudos de fase 2 e fase 3 com relevância para o esquema de tratamento com o objetivo de auxiliar os médicos a determinar o melhor regime para doentes individuais.

Tabela 20: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 1

População de doentes(Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento ^a (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	90% (262/292)
		Genótipo 1a	92% (206/225)
		Genótipo 1b	83% (55/66)
		Sem cirrose	93% (253/273)
		Cirrose	80% (43/54)
Sem exposição anterior ao tratamento e coinfectados pelo VIH (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global	76% (87/114)
		Genótipo 1a	82% (74/90)
		Genótipo 1b	54% (13/24)
		Sem cirrose	77% (84/109)
		Cirrose	60% (3/5)
Sem exposição anterior ao tratamento (QUANTUM ^b e 11-1-0258 ^b)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^c	65% (104/159)
		Genótipo 1a ^c	69% (84/121)
		Genótipo 1b ^c	53% (20/38)
		Sem cirrose ^c	68% (100/148)
		Cirrose ^c	36% (4/11)

n = número de doentes com resposta RVS12; N = número total de doentes por grupo.

a. Não existem dados com a associação de sofosbuvir, peginterferão alfa e ribavirina em doentes anteriormente tratados com infeção pelo VHC do genótipo 1. Deve considerar-se o tratamento destes doentes e a possibilidade de prolongar a duração da terapêutica com sofosbuvir, peginterferão alfa e ribavirina para além de 12 semanas e até 24 semanas, especialmente nos subgrupos que têm um ou mais fatores historicamente associados a taxas mais baixas de resposta a terapêuticas baseadas em interferões (resposta anterior nula à terapêutica com peginterferão alfa e ribavirina, fibrose/cirrose avançada, concentrações virais iniciais elevadas, raça negra, genótipo IL28B não CC).

b. Estes são estudos exploradores ou de fase 2. Os resultados devem ser interpretados com precaução, dado que os números de indivíduos são baixos e as taxas de RVS podem ser afetadas pela seleção de doentes.

c. Resumo dos dados dos dois estudos.

Tabela 21: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infecção pelo VHC de genótipo 2

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	95% (69/73)
		Sem cirrose	97% (59/61)
		Cirrose	83% (10/12)
Intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	93% (101/109)
		Sem cirrose	92% (85/92)
		Cirrose	94% (16/17)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	82% (32/39)
		Sem cirrose	90% (26/29)
		Cirrose	60% (6/10)
Sem exposição anterior ao tratamento (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	97% (31/32)
		Sem cirrose	97% (29/30)
		Cirrose	100% (2/2)
Anteriormente tratados (VALENCE)	SOF+RBV 12 semanas	Global	90% (37/41)
		Sem cirrose	91% (30/33)
		Cirrose	88% (7/8)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	89% (31/35)
		Sem cirrose	92% (24/26)
		Cirrose	78% (7/9)
Coinfetados pelo VIH sem exposição anterior ao tratamento (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	88% (23/26)
		Sem cirrose	88% (22/25)
		Cirrose	100% (1/1)
Coinfetados pelo VIH anteriormente tratados (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^a	93% (14/15)
		Sem cirrose ^a	92% (12/13)
		Cirrose ^a	100% (2/2)
Sem exposição anterior ao tratamento (ELECTRON ^b e PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global ^c	96% (25/26)
Anteriormente tratados (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	96% (22/23)
		Sem cirrose	100% (9/9)
		Cirrose	93% (13/14)

n = número de doentes com resposta RVS12; N = número total de doentes por grupo.

a. Estes dados são preliminares.

b. Estes são estudos exploradores ou de fase 2. Os resultados devem ser interpretados com precaução, dado que os números de indivíduos são baixos e as taxas de RVS podem ser afetadas pela seleção de doentes. No estudo ELECTRON (N = 11), a duração do tratamento com peginterferão alfa variou entre 4 e 12 semanas em associação com sofosbuvir + ribavirina.

c. Nestes dois estudos, todos os doentes eram não cirróticos.

Tabela 22: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infecção pelo VHC de genótipo 3

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (FISSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	56% (102/183)
		Sem cirrose	61% (89/145)
		Cirrose	34% (13/38)
Intolerantes ao interferão, não elegíveis para o tratamento com interferão ou sem desejo de receber tratamento com interferão (POSITRON)	SOF+RBV 12 semanas	Global	61% (60/98)
		Sem cirrose	68% (57/84)
		Cirrose	21% (3/14)

População de doentes (Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 12 semanas	Global	30% (19/64)
		Sem cirrose	37% (14/38)
		Cirrose	19% (5/26)
Anteriormente tratados (FUSION)	SOF+RBV 16 semanas	Global	62% (39/63)
		Sem cirrose	63% (25/40)
		Cirrose	61% (14/23)
Sem exposição anterior ao tratamento (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	93% (98/105)
		Sem cirrose	94% (86/92)
		Cirrose	92% (12/13)
Anteriormente tratados (VALENCE)	SOF+RBV 24 semanas	Global	77% (112/145)
		Sem cirrose	85% (85/100)
		Cirrose	60% (27/45)
Coinfetados pelo VIH sem exposição anterior ao tratamento (PHOTON-1)	SOF+RBV 12 semanas	Global	67% (28/42)
		Sem cirrose	67% (24/36)
		Cirrose	67% (4/6)
Coinfetados pelo VIH anteriormente tratados (PHOTON-1)	SOF+RBV 24 semanas	Global ^a	92% (12/13)
		Sem cirrose ^a	100% (8/8)
		Cirrose ^a	80% (4/5)
Sem exposição anterior ao tratamento (ELECTRON ^b e PROTON ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global ^c	97% (38/39)
Anteriormente tratados (LONESTAR-2 ^b)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	83% (20/24)
		Sem cirrose	83% (10/12)
		Cirrose	83% (10/12)

n = número de doentes com resposta RVS12; N = número total de doentes por grupo.

a. Estes dados são preliminares.

b. Estes são estudos exploradores ou de fase 2. Os resultados devem ser interpretados com precaução, dado que os números de indivíduos são baixos e as taxas de RVS podem ser afetadas pela seleção de doentes. No estudo ELECTRON (N = 11), a duração do tratamento com peginterferão alfa variou entre 4 e 12 semanas em associação com sofosbuvir + ribavirina.

c. Nestes dois estudos, todos os doentes eram não cirróticos.

Tabela 23: Resultados por regime terapêutico e duração do tratamento, uma comparação entre estudos na infeção pelo VHC de genótipo 4, 5 e 6

População de doentes(Número/nome do estudo)	Regime/duração	Subgrupo	Taxa de RVS12 em % (n/N)
Sem exposição anterior ao tratamento (NEUTRINO)	SOF+PEG+RBV 12 semanas	Global	97% (34/35)
		Sem cirrose	100% (33/33)
		Cirrose	50% (1/2)

n = número de doentes com resposta RVS12; N = número total de doentes por grupo.

Doentes com compromisso renal

O Estudo 0154 foi um estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 24 semanas de tratamento com sofosbuvir em associação com ribavirina em 20 doentes infetados por VHC de genótipo 1 ou 3 com compromisso renal grave não necessitando de diálise. Após tratamento com 200 mg ou 400 mg de sofosbuvir em associação com ribavirina, a taxa de RVS12 nos doentes com DRFT foi de 40% e 60%, respetivamente. A segurança e a eficácia de 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em 18 doentes infetados por VHC de genótipo 1 com compromisso renal grave não necessitando de diálise também foram estudadas no Estudo 0154. No início do estudo, dois doentes tinham cirrose e a TFG média era de 24,9 ml/min (intervalo: 9,0-39,6). Foi alcançada RVS12 em 100% (18/18) dos doentes tratados com ledipasvir/sofosbuvir.

O Estudo 4063 foi um estudo aberto que avaliou uma associação de dose fixa de sofosbuvir e ledipasvir em 95 doentes infetados por VHC e com DRFT necessitando de diálise. As taxas de RVS para os grupos de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 e 24 semanas foram de 93% (42/45), 100% (31/31) e 79% (15/19), respetivamente. Dos sete doentes que não alcançaram RVS12, nenhum apresentou falência virológica ou recidivou.

O Estudo 4062 foi um estudo aberto que avaliou uma associação de dose fixa de sofosbuvir e velpatasvir em 59 doentes infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise. A taxa de RVS foi de 95% (56/59); dos três doentes que não alcançaram RVS12, um concluiu o tratamento com sofosbuvir e velpatasvir e recidivou.

População pediátrica

A eficácia do sofosbuvir em doentes infetados por VHC com idade igual ou superior a 3 anos foi avaliada num ensaio clínico de fase 2 aberto que incluiu 106 doentes com infeção crónica por VHC de genótipo 2 (n = 31) ou de genótipo 3 (n = 75). Os doentes com infeção por VHC de genótipo 2 ou 3 no ensaio foram tratados com sofosbuvir e ribavirina durante 12 ou 24 semanas, respetivamente.

Doentes com idade entre 12 e < 18 anos:

Sofosbuvir foi avaliado em 52 doentes com 12 a < 18 anos de idade com infeção por VHC de genótipo 2 (n = 13) ou de genótipo 3 (n = 39). A idade mediana foi de 15 anos (intervalo: 12 a 17); 40% dos doentes eram do sexo feminino; 90% eram caucasianos, 4% eram de raça negra e 2% eram asiáticos; 4% eram hispânicos/latinos; o peso médio foi de 60,4 kg (intervalo: 29,6 kg a 75,6 kg); 17% tinham exposição anterior a tratamento; 65% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; e nenhum doente apresentava cirrose conhecida. A maioria dos doentes (69%) foi infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS12 foi de 98% global (100% [13/13] nos doentes com genótipo 2 e 97% [38/39] nos doentes com genótipo 3). Nenhum doente apresentou falência virológica nem recidiva durante o tratamento; um doente com infeção por VHC de genótipo 3 obteve RVS4, mas não regressou para a avaliação da RVS12.

Doentes com idade entre 6 e < 12 anos:

Sofosbuvir foi avaliado em 41 doentes com 6 a < 12 anos de idade com infeção por VHC de genótipo 2 (n = 13) ou de genótipo 3 (n = 28). A idade mediana foi de 9 anos (intervalo: 6 a 11); 73% dos doentes eram do sexo feminino; 71% eram caucasianos e 20% eram asiáticos; 15% eram hispânicos/latinos; o peso médio foi de 33,7 kg (intervalo: 15,1 kg a 80,0 kg); 98% não tinham exposição anterior a tratamento; 46% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; e nenhum doente apresentava cirrose conhecida. A maioria dos doentes (98%) foi infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS12 foi de 100% (100% [13/13] nos doentes com genótipo 2 e 100% [28/28] nos doentes com genótipo 3). Nenhum doente apresentou falência virológica nem recidiva durante o tratamento.

Doentes com idade entre 3 e < 6 anos:

Sofosbuvir foi avaliado em 13 doentes com 3 a < 6 anos de idade com infeção por VHC de genótipo 2 (n = 5) ou de genótipo 3 (n = 8). A idade mediana foi de 4 anos (intervalo: 3 a 5); 77% dos doentes eram do sexo feminino; 69% eram caucasianos, 8% eram de raça negra e 8% eram asiáticos; 8% eram hispânicos/latinos; o peso médio foi de 16,8 kg (intervalo: 13,0 kg a 19,2 kg); 100% não tinham exposição anterior a tratamento; 23% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; e nenhum doente apresentava cirrose conhecida. A maioria dos doentes (85%) foi infetada através de transmissão vertical.

A taxa de RVS12 foi de 92% global (80% [4/5] nos doentes com genótipo 2 e 100% [8/8] nos doentes com genótipo 3). Nenhum doente apresentou falência virológica nem recidiva durante o tratamento; um doente com infeção por VHC de genótipo 2 descontinuou o tratamento do estudo prematuramente após três dias devido a um sabor anormal do medicamento e não regressou para a semana 12 pós-tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é extensivamente metabolizado. O metabolito ativo é formado nos hepatócitos e não é observado no plasma. O metabolito predominante (> 90%), o GS-331007, é inativo. É formado por vias sequenciais e paralelas à formação do metabolito ativo.

Absorção

As propriedades farmacocinéticas do sofosbuvir e do metabolito circulante predominante GS-331007 foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com hepatite C crônica. Após administração oral, o sofosbuvir foi rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima foi observada ~0,5-2 horas pós-dose, independentemente do nível da dose. A concentração plasmática máxima de GS-331007 foi observada entre 2 a 4 horas pós-dose. Com base na análise da farmacocinética populacional em doentes com infecção pelo VHC de genótipos 1 a 6 (n = 986), a AUC₀₋₂₄ no estado de equilíbrio do sofosbuvir e do GS-331007 foi de 1.010 ng•h/ml e de 7.200 ng•h/ml, respetivamente. Em relação aos indivíduos saudáveis (n = 284), a AUC₀₋₂₄ do sofosbuvir e do GS-331007 estava respetivamente 57% mais elevada e 39% mais baixa em doentes infetados pelo VHC.

Efeitos dos alimentos

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de sofosbuvir com uma refeição padronizada de teor elevado em gorduras diminuiu a velocidade de absorção do sofosbuvir. A extensão da absorção do sofosbuvir aumentou aproximadamente 1,8 vezes, tendo havido pouco efeito na concentração máxima. A exposição ao GS-331007 não foi alterada na presença de uma refeição de teor elevado em gorduras.

Distribuição

O sofosbuvir não é um substrato dos transportadores de captação hepática, dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP) 1B1 ou 1B3 e do transportador de catiões orgânicos (OCT) 1. Embora esteja sujeito a secreção tubular ativa, o GS-331007 não é um substrato dos transportadores renais, incluindo os transportadores de aniões orgânicos (OAT) 1 ou 3, o OCT2, a MRP2, a P-gp, a BCRP ou a MATE1. O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1. O GS-331007 não é um inibidor do OAT1, do OCT2 e da MATE1.

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 85% (dados *ex vivo*) e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 µg/ml a 20 µg/ml. A ligação às proteínas de GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de ¹⁴C entre sangue e plasma foi aproximadamente de 0,7.

Biotransformação

O sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo nucleosídeo trifosfatado GS-461203, farmacologicamente ativo. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da fração éster de carboxilo catalisada pela catepsina A humana (CatA) ou pela carboxilesterase 1 (CES1) e a clivagem do fosforamidato pela proteína 1 de tríade de histidinas de ligação a nucleótidos (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*, HINT1) seguida de fosforilação pela via de biossíntese do nucleótido pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do metabolito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC *in vitro*. O sofosbuvir e o GS-331007 não são substratos nem inibidores das enzimas UGT1A1 ou CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Após uma dose oral única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, o sofosbuvir e o GS-331007 foram responsáveis respetivamente por cerca de 4% e > 90% da exposição sistémica às substâncias

relacionadas com o fármaco (soma da AUC ajustada ao peso molecular de sofosbuvir e dos seus metabolitos).

Eliminação

Após uma dose oral única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, a recuperação mediana total foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada respetivamente na urina, fezes e ar expirado. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina correspondeu a GS-331007 (78%) enquanto 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007, com uma grande parte sendo secretada ativamente. As semividas terminais medianas de eliminação do sofosbuvir e do GS-331007 foram respetivamente de 0,4 e 27 horas.

Linearidade/não linearidade

A linearidade da dose de sofosbuvir e do seu metabolito principal, GS-331007, foi avaliada em indivíduos saudáveis em jejum. As AUC do sofosbuvir e do GS-331007 foram quase proporcionais à dose num intervalo de doses de 200 mg a 400 mg.

Farmacocinética em populações especiais

Sexo e raça

Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo ou raça com o sofosbuvir e o GS-331007.

Idosos

A análise da farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC revelou que no intervalo etário analisado (19 a 75 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007. Os estudos clínicos de sofosbuvir incluíram 65 doentes com idade igual ou superior a 65 anos. As taxas de resposta observadas em doentes com idade superior a 65 anos foram semelhantes às de doentes mais jovens nos grupos de tratamento.

Compromisso renal

É fornecido na Tabela 24 um resumo do efeito de vários graus de compromisso renal (CR) na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007 comparativamente a indivíduos com função renal normal, tal como descrito no texto a seguir.

Tabela 24: Efeito de vários graus de compromisso renal nas exposições (AUC) ao sofosbuvir e GS-331007 comparativamente a indivíduos com função renal normal

	Indivíduos VHC-negativos					Indivíduos infetados por VHC	
	CR ligeiro (TFGe ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73 m ²)	CR moderado (TFGe ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m ²)	CR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	DRFT necessitando de diálise		CR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	DRFT necessitando de diálise
				Administrado 1 h antes da diálise	Administrado 1 h após a diálise		
Sofosbuvir	1,6 x↑	2,1 x↑	2,7 x↑	1,3 x↑	1,6 x↑	~2 x↑	1,9 x↑
GS-331007	1,6 x↑	1,9 x↑	5,5 x↑	≥ 10 x↑	≥ 20 x↑	~7 x↑	21 x↑

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 50 e < 80 ml/min/1,73 m²), moderado (TFGe ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m²), grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) e em doentes com DRFT necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, em relação a doentes adultos com função renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²). O GS-331007 é removido eficazmente por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada de sofosbuvir.

Em doentes adultos infetados por VHC com compromisso renal grave tratados com 200 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) ou 400 mg de sofosbuvir com ribavirina (n=10) durante 24 semanas ou 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n=18) durante 12 semanas, a farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 foi consistente com a observada em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave.

A farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 foi estudada em doentes adultos infetados por VHC com DRFT necessitando de diálise tratados com ledipasvir/sofosbuvir (n=94) durante 8, 12 ou 24 semanas ou sofosbuvir/velpatasvir (n=59) durante 12 semanas e comparada com doentes sem compromisso renal nos ensaios de Fase 2/3 de ledipasvir/sofosbuvir e sofosbuvir/velpatasvir (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes adultos infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a AUC₀₋₂₄ do sofosbuvir estava respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto que a AUC₀₋₂₄ do GS-331007 estava 18% e 9% mais elevada, respetivamente. A análise da farmacocinética populacional em doentes adultos infetados pelo VHC indicou que a cirrose não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007. Não são necessários ajustes posológicos de sofosbuvir em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (ver secção 4.2).

População pediátrica

A exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007 em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 3 anos foi semelhante à ocorrida em adultos nos estudos de fase 2/3 após administração de sofosbuvir. A farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 não foi estabelecida em doentes pediátricos com < 3 anos de idade (ver secção 4.2).

Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Demonstrou-se que a eficácia, em termos de resposta virológica rápida, está correlacionada com a exposição ao sofosbuvir, assim como ao GS-331007. Contudo, não existe evidência de que qualquer uma destas entidades possa ser um marcador indireto geral de eficácia (RVS12) com a dose terapêutica de 400 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicologia de dose repetida no rato e no cão, doses elevadas da mistura diastereoisomérica na razão de 1:1 causaram efeitos adversos hepáticos (cão) e cardíacos (rato) e reações gastrointestinais (cão). Não foi possível detetar a exposição ao sofosbuvir nos estudos com roedores, provavelmente devido à elevada atividade das esterases; contudo, a exposição ao metabolito principal GS-331007 com a dose adversa foi 29 vezes superior (rato) e 123 vezes superior (cão) à exposição clínica com 400 mg sofosbuvir. Não foram observadas alterações hepáticas ou cardíacas em estudos de toxicidade crónica com exposições 9 vezes superiores (rato) e 27 vezes superiores (cão) à exposição clínica.

O sofosbuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de ratinho *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos não indicam haver qualquer potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado em doses até 600 mg/kg/dia no ratinho e 750 mg/kg/dia no rato. A exposição ao GS-331007 nestes estudos foi de até 30 vezes (ratinho) e 15 vezes (rato) superior à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir.

O sofosbuvir não teve efeitos na viabilidade embrionária ou na fertilidade no rato e não foi teratogénico nos estudos do desenvolvimento no rato e no coelho. Não foram comunicados efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no rato. Nos estudos no coelho, a exposição ao sofosbuvir foi 9 vezes superior à exposição clínica esperada. Nos estudos no rato, não foi possível determinar a exposição ao sofosbuvir, mas as margens de exposição com base no principal metabolito humano variaram entre 8 a 28 vezes superior à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir.

A substância derivada do sofosbuvir foi transferida através da placenta em ratos gestantes e para o leite de ratos lactantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio
Macrogol
Talco
Óxido de ferro amarelo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

6 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Sovaldi 400 mg são fornecidos em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 28 comprimidos revestidos por película com um excipiente de sílica gel e uma espiral de poliéster.

Os comprimidos de Sovaldi 200 mg são fornecidos em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 28 comprimidos revestidos por película e uma espiral de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película

- e apenas para os comprimidos de 400 mg; embalagens exteriores contendo 84 (3 frascos de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/894/001

EU/1/13/894/002

EU/1/13/894/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2014

Data da última renovação: 17 setembro 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.