

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SOFOSBUVIR
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	400 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 28 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Panamá, República de Panamá.
Fabricante, país:	NATCO PHARMA LIMITED, Telangana, India.
Número de Registro Sanitario:	M-18-070-J05
Fecha de Inscripción:	20 de agosto de 2018
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Sofosbuvir	400 ,0 mg
Manitol	150 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Sofosbuvir se indica en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la hepatitis crónica C (CHC) en adultos.

La eficacia de sofosbuvir se ha establecido en sujetos con infección HCV genotipo 1, 2, 3 o 4, incluyendo aquellos con carcinoma hepatocelular que cumplen el criterio de Milan (en espera de trasplante de hígado) y aquellos con co-infección HCV/HIV-1

Los puntos siguientes deben considerarse cuando se inicie el tratamiento con sofosbuvir.

No se recomienda la monoterapia de sofosbuvir para el tratamiento de CHC.

El régimen de tratamiento y la duración son dependientes tanto del genotipo viral como de la población del paciente.

El tratamiento respuesta varía basado en la línea de base del hospedero y los factores virales.

Contraindicaciones:

Sofosbuvir se utiliza conjuntamente con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones aplicables a esos agentes son aplicables a las terapias de la combinación. Referirse a la información que prescribe el peginterferón alfa y la rebavirina para una lista de sus contraindicaciones

El tratamiento de la combinación de sofosbuvir con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina se contraindica en las mujeres que están embarazadas o pueden quedarse embarazadas y

para los hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas, debido a los riesgos para defectos de nacimiento y muerte fetal asociados con ribavirina.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Embarazo: Uso con Ribavirina o Peginterferón Alfa/Ribavirina

Ribavirina puede provocar defectos de nacimiento y/o muerte de los fetos expuestos y estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Debe tenerse cuidado extremo para evitar el embarazo en los pacientes femeninos y en las parejas femeninas de pacientes masculinos. La terapia con ribavirina no debe iniciarse a no ser que se haya obtenido un informe negativo de embarazo inmediatamente antes de iniciar la terapia.

Cuando sofosbuvir se usa en combinación con ribavirina o peginterferon alfa/ribavirina, las mujeres en edad fértil potencial y sus parejas masculinas deben usar dos formas efectivas de anticoncepción durante el tratamiento y por lo menos hasta 6 meses después del tratamiento. Durante este tiempo deben realizarse ensayos de embarazo mensuales. No hay datos de efectividad de los métodos anticonceptivos hormonales sistémicos. Por lo tanto, las mujeres que toman sofosbuvir deben usar dos métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento con sofosbuvir y ribavirina concomitante.

Uso con Inductores Potentes del P-gp

Los fármacos que son inductores potentes del P-gp en el intestino (ej., rifampina, fermento St. Juan) pueden disminuir perceptiblemente las concentraciones del plasma del sofosbuvir y pueden llevar a un efecto terapéutico reducido del sofosbuvir. Rifampina y el fermento St. Juan no se deben utilizar con el sofosbuvir.

Tuberculosis y desorden convulsivo

Utilizar con precaución en pacientes con tuberculosis y desorden convulsivo.

Bradycardia con la coadministración de amiodarona: Puede ocurrir bradicardia sintomática grave en los pacientes que toman amiodarona y sofosbuvir en combinación con otro antivirales de acción directa (DAA), particularmente en los pacientes que también reciben betabloqueadores, o aquellos con una comorbilidad cardíaca de base y/o de enfermedad hepática avanzada. No se recomienda la coadministración de amiodarona con sofosbuvir conjuntamente con otro DAA. En pacientes sin alternativa de opciones viables de tratamiento, se recomiendan monitorización cardíaca.

Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en niños menores de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de sofosbuvir en pacientes geriátricos.

Insuficiencia renal

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal severa (GFR <30 mL/min/1,73m²) o enfermedad renal en estado terminal (ESRD) que requiera hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de sofosbuvir para los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (clase Child-Pugh A, B o C). No se han establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en pacientes con cirrosis descompensada.

Pacientes con Coinfección HCV/HIV-1

La seguridad y eficacia de sofosbuvir fueron determinadas en 223 sujetos co-infectados con HCV/HIV-1. El perfil de seguridad en sujetos co-infectados HCV/HIV-1 fue similar al observado en sujetos mono-infectados HCV. Se observó elevación de la Bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 de los sujetos (94%) que recibían atazanavir como parte del régimen antiretroviral. No hubo aumento de la aminotransferasa en los sujetos. Entre los sujetos que no ingieren atazanavir, se observó elevación de la Bilirrubina total grado 3 o 4 en 2 sujetos (1.5%), similar al rango observado en sujetos con HCV mono-infectados que recibían sofosbuvir + rivabirina en ensayos Fase 3.

Pacientes con Carcinoma Hepatocelular en espera de Trasplante de Hígado

Sofosbuvir fue estudiado en sujetos HCV-infectados con carcinoma hepatocelular antes de realizarse el trasplante de hígado en un ensayo clínico etiqueta abierta que evaluaban la seguridad y eficacia de sofosbuvir y rivabirina administrados pre-trasplante para prevenir la reinfección con HCV post-trasplante. Los sujetos HCV-infectados, sin importar genotipo, con el carcinoma hepatocelular (HCC) cumpliendo los criterios de MILANO (definidos como la presencia de un tumor 5 cm o menos de diámetro en pacientes con carcinoma hepatocelular simple y no más de tres nódulos tumorales, cada uno de 3 cm o menos de diámetro en pacientes con tumores múltiples y ninguna manifestación extra hepática del cáncer o evidencia de invasión vascular del tumor) recibieron sofosbuvir 400 mg y rivabirina basado en el peso 1000-1200 mg diarios por 24-48 semanas o hasta el momento de realizar el trasplante de hígado, cualquiera que ocurriera primero. Un análisis provisional fue conducido en 61 sujetos que recibieron sofosbuvir y rivabirina; 45 sujetos tenían HCV genotipo 1; 44 sujetos tenían un conteo de base CRT menos de 7 y todos los sujetos tenían una línea de base sin ajustar puntuación MELD ≤ 14 . De estos 61 sujetos, 41 se sometieron al trasplante de hígado después de 48 semanas de tratamiento con sofosbuvir y rivabirina; 37 tenían ARN HCV < LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, el rango de respuesta virológica post-trasplante (pTVR) fue del 64% (23/36) en los 36 sujetos evaluable que han alcanzado el punto de tiempo de las 12 semanas post-trasplante. El perfil de seguridad de sofosbuvir y rivabirina en sujetos HCV-infectados antes del trasplante de hígado fue comparable al observado en los sujetos tratados con sofosbuvir y rivabirina en ensayos clínicos Fase 3.

Pacientes post-trasplante de hígado

No se han establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en pacientes post-trasplante de hígado.

Pacientes CHC con infección por HCV del genotipo 5 o 6

No existen datos sobre sujetos con infección por HCV genotipo 5 o 6 para las recomendaciones de dosificación.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) para la terapia combinada de sofosbuvir + rivabirina fueron fatiga y cefalea.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) para la terapia combinada de sofosbuvir + peginterferon alfa + rivabirina fueron fatiga, cefalea, náusea, insomnio y anemia.

	Regímenes libre de Interferón	Regímenes que contienen Interferón
--	--------------------------------------	---

	PBO 12 semanas	SOFOBUVIR + RBV^a 12 semanas	SOFOBUVIR + RBV^a 24 semanas	Peg-IFN alfa RBV^a + 24 semanas	SOFOBUVIR + Peg-IFN alfa + RBV^a 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24%	38%	30%	55%	59%
Cefalea	20%	24%	30%	44%	36%
Náusea	18%	22%	13%	29%	34%
Insomnio	4%	15%	16%	29%	25%
Prurito	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Astenia	3%	6%	21%	3%	5%
Erupción	8%	8%	9%	18%	18%
Disminución del apetito	10%	6%	6%	18%	18%
Escalofríos	1%	2%	2%	18%	17%
Enfermedad tipo Influenza	3%	3%	6%	18%	16%
Pirexia	0%	4%	4%	14%	18%
Diarrea	6%	9%	12%	17%	12%
Neutropenia	0%	<1%	<1%	12%	17%
Mialgia	0%	6%	9%	16%	14%
Irritabilidad	1%	10%	10%	16%	13%

^a Sujetos que recibieron rivabirina basado en el peso (1000 mg por día si el peso <75 kg o 1200 mg por día si el peso ≥ 75 kg).

^b Sujetos que recibieron rivabirina 800 mg por día sin tener en consideración el peso.

Reacciones adversas menos frecuente reportadas en los ensayos clínicos (<1%): Las siguientes reacciones adversas siguiente ocurrieron en <1% de los sujetos que recibían sofosbuvir en un régimen combinado en cualquier ensayo. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o incidencia de la relación causal potencial.

Efectos hematológicos: Pancitopenia (particularmente en los sujetos que reciben concomitantemente interferón pegilado).

Desordenes psiquiátricos: Depresión severa (particularmente en sujetos con historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluyendo la ideación suicida y el suicidio.

Anomalías en las pruebas de laboratorio:

Los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados se describen en la tabla siguiente:

Parámetros Hematológicos	Regímenes libre de Interferón			Regímenes que contienen Interferón	
	PBO 12 semanas	SOFOSBUVIR + RBV ^a 12 semanas	SOFOSBUVIR + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN alfa + RBV ^a 24 semanas	SOFOSBUVIR + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Hemoglobina (g/dL)					
<10	0	8%	6%	14%	23%
< 8.5	0	1%	< 1%	2%	2%
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)					
≥ 0.5 - < 0.75	1%	< 1%	0	12%	15%
< 0.5	0	< 1%	0	2%	5%
Plaquetas (x10 ⁹ /L)					
≥ 25 - < 50	3%	<1%	1%	7%	< 1%
< 25	0	0	0	0	0

^a Sujetos que recibieron rivabirina basado en el peso (1000 mg por día si el peso <75 kg o 1200 mg por día si el peso ≥ 75 kg).

^b Sujetos que recibieron rivabirina 800 mg por día sin tener en consideración el peso.

Elevaciones de la creatina quinasa

La creatina quinasa fue determinada en los ensayos de FISSION y NEUTRINO. La elevación aislada, asintomática de la creatina quinasa de mayor o igual 10 xULN fue observada en <1%, 1% y 2% de los sujetos en los grupos con peginterferon alfa + rivabirina 24 semanas, sofosbuvir + peginterferon alfa + rivabirina 12 semanas y sofosbuvir + rivabirina 12 semanas respectivamente.

Elevaciones de la lipasa

La elevación aislada, asintomática de la lipasa mayor que 3 xULN fue observada en <1%, 2%, 2% y 2% de los sujetos en los grupos con sofosbuvir + peginterferon alfa + rivabirina 12 semanas, sofosbuvir + rivabirina 12 semanas, sofosbuvir + rivabirina 24 semanas y peginterferon alfa + rivabirina 24 semanas respectivamente.

Posología y método de administración:

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de sofosbuvir es una tableta de 400 mg tomada oralmente una vez al día con o sin alimento.

Sofosbuvir debe usarse en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de CHC en adultos. El régimen recomendado y la

duración del tratamiento para la terapia combinada de sofosbuvir se presentan en la tabla siguiente.

Regímenes Recomendados y Duración del Tratamiento para Terapia Combinada de Sofosbuvir en Pacientes con HCV Mono-infectados y con HCV/HIV-1 Co-Infectados

	Tratamiento	Duración
Pacientes con genotipo 1 o 4 CHC	Sofosbuvir + peginterferón alfa ^a + rivabirina ^b	12 semanas
Pacientes con genotipo 2 CHC	Sofosbuvir + rivabirina ^b	12 semanas
Pacientes con genotipo 3 CHC	Sofosbuvir + rivabirina ^b	24 semanas

a. Ver la información de prescripción para dosificación de peginterferon alfa para las recomendaciones de dosis para pacientes con genotipe 1 o 4 CHC.

b. La dosis de ribavirina se basa en el peso (<75 kg = 1000 mg y ≥ 75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra oralmente en dos dosis divididas con alimento. Los pacientes con trastorno renal (CrCl ≤ 50 mL/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; referirse a la información de prescripción para ribavirina.

Sofosbuvir conjuntamente con ribavirina por 24 semanas se puede considerar como una opción terapéutica para los pacientes con CHC con infección de genotipo 1 que son inelegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión del tratamiento se debe dirigir por una evaluación de las ventajas potenciales y de los riesgos para el paciente individual.

Pacientes con Carcinoma Hepatocelular que Aguardan por un Transplante de Hígado

Sofosbuvir en combinación con ribavirina se recomienda hasta las 48 semanas o hasta que el tiempo del transplante del hígado, cualquiera que ocurra primero, prevenga la re-infección de CHV post-transplante.

Modificación de la Dosis

No se recomienda la reducción de la dosis de sofosbuvir.

Genotipos 1 y 4:

Si un paciente tiene una reacción adversa seria potencialmente relacionada al peginterferón alfa y/o a ribavirina, la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina deben ser reducidas o ser discontinuadas. Referirse información para prescripción de peginterferón alfa y a la de ribavirinaa para información adicional sobre cómo reducir y/o continuar la dosis del peginterferón alfa y/o de ribavirina.

Genotipos 2 y 3:

Si un paciente tiene una reacción adversa seria potencialmente relacionada a ribavirina, la dosis de ribavirina debe ser modificada o continuarse, si es apropiado, hasta que la reacción adversa disminuya o disminuya en severidad. La Tabla 2 proporciona las pautas para las modificaciones y la discontinuación de la dosis basadas en la concentración de la hemoglobina del paciente y el estado cardiaco

Lineamientos de Modificación de la Dosis de Ribavirina para Coadministración con Sofosbuvir

Valores de Laboratorio	Reducir la dosis de Ribavirina a 600 mg/día ^a Si:	Descontinuar la Ribavirina Si ^b :
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardíaca.	<10 g/dL	<8.5 g/dL
Hemoglobina en pacientes con historia de enfermedad cardíaca estable.	≥2 g/dL disminución de la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dL a pesar de 4 semanas de dosis reducida

a. La dosis diaria de ribavirina se administra oralmente en dos dosis divididas con alimento.

b. Una vez que ribavirina ha sido retenida debido a una anomalía del laboratorio o a una manifestación clínica, se puede hacer una tentativa para recomenzar la ribavirina a 600 mg diarios y un aumento posterior a 800 mg. Sin embargo, no se recomienda que ribavirina se aumente a la dosis asignada original (1000 mg a 1200 mg diarios).

Descontinuación de la Dosificación

Si los otros agentes usados en combinación con sofosbuvir se descontinúan permanentemente, sofosbuvir también debe ser descontinuado.

Trastorno Renal Severo y Etapa Final de Enfermedad Renal

No puede darse recomendación de dosis para pacientes con trastorno renal severo o en etapa final de enfermedad renal (ESRD) debido a las altas exposiciones al metabolito del sofosbuvir.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Potencial para las interacciones medicamentosas

Sofosbuvir es un sustrato del fármaco transportador P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) mientras que no es GS-331007. Los fármacos que son inductores potentes del P-gp en el intestino (ej., rifampina o fermento de St. Juan) pueden disminuir la concentración en plasma de sofosbuvir que lleva a la reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir y no se deben utilizar con sofosbuvir. Coadministración de sofosbuvir con los fármacos que inhiben el P-gp y/o BCRP puede aumentar la concentración en plasma de sofosbuvir sin incrementar la concentración en plasma de GS-331007; sofosbuvir se puede coadministrar con inhibidores de P-gp y/o BCRP. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de P-gp y/o BCRP y no se esperan que incrementen la exposición de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Interacciones medicamentosas potencialmente significativas

La información de la interacción medicamentosa para sofosbuvir con fármacos concomitantes potenciales se resumen en la tabla debajo. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en las interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con sofosbuvir.

Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: Se Puede Recomendar Cambios en la Dosis o el Régimen Basado en los Estudios de Interacción Medicamentosa o Interacciones Previstas ^a

Concomitante Tipo de fármaco Nombre del fármaco	Efecto en la Concentración ^b	Observación clínica
Anticonvulsivantes Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina	↓sofosbuvir ↓GS-331007	Coadministración de sofosbuvir con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina se espera que disminuya la concentración de sofosbuvir, llevando a la reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos Rifabutina, rifampina, rifapentina	↓sofosbuvir ↓GS-331007	Coadministración de sofosbuvir con rifabutina o rifapentina se espera que disminuya la concentración de sofosbuvir, llevando a la reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. No se recomienda la coadministración. Sofosbuvir no se debe utilizar con rifampina, un inductor intestinal potente P-gp.
Suplementos herbarios Fermento St. Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓sofosbuvir ↓GS-331007	Sofosbuvir no se debe utilizar con Fermento St. Juan, un inductor intestinal potente P-gp.
Inhibidores VIH Proteasa: Tipranavir/ritonavir	↓sofosbuvir ↓GS-331007	Coadministración de sofosbuvir con tipranavir/ritonavir se espera que disminuya la concentración de sofosbuvir, llevando a la reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no incluye la totalidad

b. ↓= disminución

Uso en Embarazo y lactancia:

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría X: Uso con rivabirina o Peginterferon alfa /Rivabirina

Se debe tomar precaución extrema para evitar el embarazo en pacientes femeninas y las parejas femeninas de los pacientes masculinos mientras se toma esta combinación. Las mujeres en edad fértil y sus parejas masculinas no deben recibir rivabirina a menos que estén utilizando dos formas de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con rivabirina y por 6 meses después de que el tratamiento ha concluido. No hay datos sobre la eficacia de contraceptivos hormonales sistémicos en las mujeres que toman sofosbuvir. Por lo tanto, dos métodos no-hormonales eficaces de anticoncepción se deben utilizar durante el tratamiento concomitante con sofosbuvir y rivabirina.

Datos en animales:

No se ha observado ningún efecto sobre el desarrollo fetal en ratas y conejos a dosis altas.

Lactancia materna

Se desconoce, si sofosbuvir y sus metabolitos están presentes en la leche materna humana.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Se desconocen los efectos de las altas dosis. No hay antídoto específico disponible para la sobredosis con sofosbuvir. Si ocurre una sobredosis el paciente debe ser supervisado para la evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con el sofosbuvir consiste en las medidas de soporte generales que incluyen la monitorización de los signos vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Una sesión de cuatro horas de hemodiálisis eliminó el 18% de la dosis administrada

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J05AB Nucleósidos y nucleótidos, excl, inhibidores de la transcriptasa reversa

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

Sofosbuvir es un agente antiviral de acción directa que inhibe la HCV NS5B RNA-dependiente RNA polimerasa, la cual es esencial para la replicación viral.

Farmacodinámica

Efecto sobre Electrocardiograma

Sofosbuvir no prolonga QTc a las dosis de 400 y 1200 mg

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir y del metabolito circulante predominante GS-331007 se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Después de la administración oral de sofosbuvir, se observó concentración pico en plasma a -0.5-2 horas post-dosis, sin importar el nivel de dosis. La concentración pico en plasma de GS-331007 se observó entre las 2 a 4 horas post-dosis. Basado en el análisis farmacocinético de la población en sujetos con genotipo 1 a 6 infección HCV a los cuales se coadministraba ribavirin (con o sin interferón pegilado), la media geométrica del estado estacionario de sofosbuvir (N=838) y GS-331007 (N=1695) ABC_{0-24} fueron 828 ng-hr/mL y 6790 ng-hr/ mL. En relación con los sujetos sanos a los que se administró sofosbuvir solamente (N = 272), el ABC_{0-24} de sofosbuvir fue 39% más alto y el ABC_{0-24} de GS-331007 fue 39% más bajo. Respectivamente, en sujetos HCV- infectados. Sofosbuvir y GS-331007 ABCs son cercanas a la dosis proporcional sobre el rango de dosis de 200 mg a 1200 mg.

Efecto de los Alimentos

Sofosbuvir y GS-331007 no tienen ningún impacto con los alimentos en C_{max} o ABC_{0-inf} . Por lo tanto, sofosbuvir puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

Distribución

Sofosbuvir está aproximadamente de 61-65% unido a las proteínas del plasma humano y la unión es independiente de la concentración del fármaco sobre el rango de 1 µg/mL a 20 µg/mL. La unión a las proteínas de GS-331007 fue mínima en el plasma humano. Después de una dosis única de 400 mg de ¹⁴C-sofosbuvir en sujetos sanos, la proporción de sangre a plasma de ¹⁴C-radioactividad fue aproximadamente 0.7.

Metabolismo

Sofosbuvir es extensamente metabolizado en el hígado para formar el nucleósido análogo trifosfato GS-461203 farmacológicamente activo. La vía de activación metabólica involucre la hidrólisis secuencial de la parte carboxil ester catalizada por la catepsina A humana (CatA) o carboxil esterasa 1 (CES1) y división de la fosforamidata por la triada histidina nucleótido-unión proteína 1 (HINT1) seguida por la fosforilación por el nucleótido pirimidina vía biosíntesis. La defosforilación resulta en la formación del metabolito nucleósido GS-331007 que no puede ser eficientemente refosforilado y no tiene la actividad anti-HCV *in vitro*.

Después de una dosis única oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, sofosbuvir y GS-331007 reportaron para aproximadamente 4% y >90% del fármaco ligado a exposición sistémica.

Eliminación

Después de una dosis única oral de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir, el recobrado medio total de la dosis fue mayor que 92%, consistiendo en aproximadamente 80%, 14%, y 2.5% recobrado en orina, heces y aire expirado. La mayoría de la dosis de sofosbuvir recobrada en la orinado fue GS-331007 (78%) mientras que 3.5% fue recobrada como sofosbuvir. Las vidas media promedio terminales de sofosbuvir y GS-331007 fueron 0.4 y 27 horas.

Poblaciones Específicas

Raza

Análisis farmacocinéticos de población en sujetos HCV-infectados no tuvieron efecto clínico significativo en la exposición al sofosbuvir y GS-331007.

Género

No hay diferencias farmacocinéticas encontradas entre hombres y mujeres para sofosbuvir y GS-331007.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética del sofosbuvir en pacientes pediátricos. Pacientes Geriátricos:

La edad no tiene efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y GS-331007 por análisis farmacocinético de población en sujetos HCV-infectados.

Pacientes con Trastorno Renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia del sofosbuvir en pacientes con trastorno renal severo o en etapa final de enfermedad renal (ESRD). No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con trastorno renal severo o ESRD.

Pacientes con Trastorno Hepático No se recomiendan ajustes de dosis de sofosbuvir para pacientes con trastorno hepático leve, moderado o severo.

Microbiología

Mecanismo de Acción

Sofosbuvir es un inhibidor de HCV NS5B RNA-dependiente RNA polimerasa, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un nucleótido profármaco que sufre un metabolismo intracelular para formar el análogo trifosfato uridina (GS-461203) farmacológicamente activo, el cual puede incorporarse dentro de la HCV RNA por la NS5B polimerasa y actúa como un terminador de cadena. En un ensayo bioquímico, GS-461203 inhibe la actividad polimerasa del recombinante NS5B del genotipo HCV 1b, 2a, 3a y 4a con valores de IC₅₀ que van de 0.7 a 2.6 µM. GS-461203 no es un inhibidor de DNA humano y RNA polimerasas o un inhibidor mitocondrial de RNA polimerasa.

Actividad Antiviral

En ensayos de replicones HCV, los valores EC_{50} del sofosbuvir contra replicones de longitud larga de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y replicones quiméricos 1b codificando el NS5B del genotipo 2b, 5a o 6a, variaron desde 0.014 a 0.11 μ M. El valor medio EC_{50} de sofosbuvir contra los replicones quiméricos codificando secuencias NS5B de aislamientos clínicos fue 0.062 μ M para el genotipo 1a (rango 0.029-0.128 μ M; N=67), 0.102 μ M para el genotipo 1b (rango 0.045- 0.170 μ M; N=29), 0.029 μ M para el genotipo 2 (rango 0.014-0.081 μ M; N=15) y 0.081 μ M para el genotipo 3a (rango 0.024-0.181 μ M; N=106). En ensayos de virus infecciosos, los valores EC_{50} del sofosbuvir contra genotipos 1a y 2a fueron 0.03 y 0.02 μ M, respectivamente. La presencia de 40% de suero humano no tuvo efecto en la actividad anti-HCV del sofosbuvir. La evaluación del sofosbuvir en combinación con interferon alfa o ribavirina no mostró efecto antagónico en reducir los niveles HCV RNA en replicones celulares.

Resistencia

En Cultivos Celulares

Replicones HCV con susceptibilidad reducida al sofosbuvir se han seleccionado en cultivos celulares para múltiples genotipos incluyendo 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida al sofosbuvir fue asociada con la sustitución primaria NS5B S282T en genotipo 2a, 5 y 6 replicones. Mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en replicones de 8 genotipos confirió 2- a 18-veces de susceptibilidad reducida al sofosbuvir y una capacidad de replicación viral reducida en 89% a 99% comparada con el correspondiente tipo salvaje. En ensayos bioquímicos la polimerasa recombinante NS5B de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a expresando la sustitución S282T mostró susceptibilidad reducida a GS-461203 comparado con los respectivos tipos salvajes.

Resistencia Cruzada

Los replicones de HCV que expresaban la sustitución sofosbuvir-asociada S282T de resistencia eran susceptibles a los inhibidores NS5A y a la ribavirina, los replicones de HCV que expresaban la ribavirina asociada a las sustituciones T390I y F415Y eran susceptibles al sofosbuvir. Sofosbuvir era activo contra replicones HCV con inhibidor de proteasa NS3/4A, inhibidor NS5B no-nucleósido y de NS5A inhibidor de variantes resistentes.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de agosto de 2018.