

**SOVALDI™**  
**(sofosbuvir)**

**Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda**  
**Comprimidos revestidos**  
**400 mg**

## **BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

SOVALDI™

sofosbuvir

#### **APRESENTAÇÃO**

Sovaldi é apresentado em frascos contendo 28 comprimidos revestidos. Cada comprimido contém 400 mg de sofosbuvir.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Ingrediente ativo: Cada comprimido contém 400 mg de sofosbuvir.

Excipientes: dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, manitol e celulose microcristalina. O filme de revestimento do comprimido contém macrogol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

### **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

O SOVALDI é um análogo do nucleotídeo inibidor da polimerase NS5B do vírus da hepatite C (HCV) indicado para o tratamento de infecções de hepatite C crônica (HCC) como um componente da combinação do regime de tratamento antiviral.

- A eficácia do SOVALDI foi estabelecida em pacientes com infecção pelos genótipos 1, 2 ou 3 do HCV, incluindo aqueles com coinfeção HCV/HIV-1 [*Ver Posologia e Modo de Usar (8), Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais (5) e Resultados de Eficácia (2)*].

Os seguintes pontos devem ser considerados ao iniciar o tratamento com o SOVALDI:

- A monoterapia com SOVALDI não é recomendada para o tratamento da HCC;
- O regime e a duração do tratamento são dependentes tanto do genótipo viral como da população de pacientes [*Ver Posologia e Modo de Usar (8)*].
- A resposta ao tratamento varia de acordo com as características basais do paciente e os fatores relacionados ao vírus [*Ver Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais (5) e Resultados de Eficácia (2)*].

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Descrição dos Estudos Clínicos**

A segurança e a eficácia do SOVALDI foi avaliada em cinco estudos de Fase 3, em um total de 1724 pacientes mono infectados com HCV com hepatite C crônica (HCC) de genótipos 1 a 6 e um estudo de Fase 3 com 223 pacientes coinfectados com HCV/HIV-1 com genótipos 1, 2 ou 3 de HCC. Entre os cinco estudos em pacientes mono infectados com HCV, um foi realizado em pacientes que não haviam recebido tratamento anterior para

HCC com genótipos 1, 4, 5 ou 6 em combinação com alfapeguinterferona 2a e ribavirina e os outros quatro foram realizados em pacientes com HCC de genótipos 2 ou 3 em combinação com a ribavirina, incluindo um em pacientes que não haviam recebido tratamento anterior, um em pacientes intolerantes, não elegíveis ou que não desejavam receber interferona, um em pacientes previamente tratados com um regime baseado em interferona e um em todos os pacientes, independente do tratamento anterior ou da capacidade de utilizar interferona. O estudo em pacientes coinfectados com HCV/HIV-1 foi realizado em combinação com a ribavirina em pacientes que não haviam recebido tratamento anterior para HCC de genótipo 1 e todos os pacientes com genótipos 2 ou 3, independente do histórico de tratamento anterior ou da capacidade de utilizar a interferona. Os pacientes destes estudos tinham doença hepática compensada, incluindo cirrose. O SOVALDI foi administrado a uma dose de 400 mg uma vez ao dia. A dose diária de ribavirina (RBV) de 1000 – 1200 mg baseada no peso foi administrada em duas doses divididas quando utilizada em combinação com o SOVALDI e a dose de alfapeguinterferona 2a, quando aplicável, era de 180 microgramas por semana administrada por via subcutânea. A duração do tratamento foi fixada para cada estudo e não foi determinada pelos níveis de carga viral (HCV RNA) do paciente (sem resposta guiada pela terapia). Os valores plasmáticos da carga viral (HCV RNA) foram medidos durante os estudos clínicos utilizando o teste COBAS TaqMan HCV (versão 2.0) para uso com o Sistema High Pure. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação (LLOQ) de 25 UI por mL. A resposta virológica sustentada (RVS) foi o desfecho primário, o qual foi definido como um valor de carga viral (HCV RNA) abaixo do LLOQ em 12 semanas após o término do tratamento (RVS 12).

## Estudos Clínicos em Pacientes com HCC Genótipo 1 ou 4

### Adultos sem Tratamento Anterior – NEUTRINO (Estudo 110)

O NEUTRINO foi um estudo aberto, de braço único que avaliou 12 semanas de tratamento com SOVALDI em combinação com alfapeguinterferona 2a e ribavirina em pacientes sem tratamento anterior com infecção por HCV com os genótipos 1, 4, 5 ou 6 com as subsequentes taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em comparação ao controle histórico predeterminado.

Os pacientes tratados (N = 327) tinham a idade mediana de 54 anos (variação: 19 a 70); 64% dos pacientes eram do sexo masculino; 79% eram brancos, 17% eram negros; 14% eram hispânicos ou latinos; o índice de massa corporal médio era de 29 kg/m<sup>2</sup> (variação: 18 a 56 kg/m<sup>2</sup>); 78% apresentavam carga viral (HCV RNA) basal maior que 6 log<sub>10</sub> UI por mL; 17% apresentavam cirrose; 89% apresentavam HCV genótipo 1; 9% apresentavam HCV de genótipo 4 e 2% apresentavam HCV de genótipo 5 ou 6. A Tabela 1 apresenta as taxas de RVS do grupo de tratamento de SOVALDI + peginterferona alfa + ribavirina.

**Tabela 1** Taxas de RVS no Estudo NEUTRINO

	12 semanas de SOVALDI + Peg-INF alfa+ RBV
	N = 327 <sup>a</sup>
Resposta virológica sustentada geral	91% (296/327)
Genótipo 1 <sup>b</sup>	90% (262/292)
Genótipo 1a	92% (206/225)
Genótipo 1b	83% (55/66)
Genótipo 4	96% (27/28)
Resultado para pacientes sem resposta virológica sustentada	
Falha virológica durante o tratamento	0/327
Recidiva <sup>c</sup>	9% (28/326)
Outro <sup>d</sup>	<1% (3/327)

a. Incluindo sete pacientes com infecção por genótipo 5 ou 6.

b. Um paciente tinha infecção mista pelos genótipos 1a/1b.

c. O denominador para a recidiva é o número de pacientes com carga viral (HCV RNA) < LLOQ na última avaliação durante o tratamento.

d. Outro incluiu os pacientes que não obtiveram a RVS e que não atenderam o critério de falha virológica (por exemplo, perda de acompanhamento).

As taxas de resposta para subgrupos selecionados está apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2 Taxas de RVS para os Subgrupos Selecionados no NEUTRINO**

	<b>12 semanas de SOVALDI + Peg-INF alfa + RBV</b>
<b>Cirrose</b>	
Não	93% (253/273)
Sim	80% (43/54)
<b>Etnia</b>	
Negro	87% (47/54)
Não-negro	91% (249/273)
<b>Fatores Múltiplos Basais</b>	
Genótipo 1, Fibrose Metavir F3/F4, IL28B não-C/C, carga viral (HCV RNA) > 800.000 UI/mL	71% (37/52)

As taxas de RVS foram de 99% (94/95) nos pacientes com alelo IL28B C/C basal e 87% (202/232) em pacientes com alelos não-C/C IL28B basal.

Estima-se que a taxa de resposta em pacientes que apresentaram falha anterior com a terapia de alfapeguinterferona e ribavirina se aproximará da taxa de resposta observada em pacientes do estudo NEUTRINO com fatores basais múltiplos tradicionalmente associados com uma menor resposta ao tratamento baseado em interferona (Tabela 2). A taxa de RVS no estudo NEUTRINO para pacientes com genótipo 1 com alelos IL28B não-C/C, carga viral (HCV RNA) > 800.000 UI/mL e score de fibrose Metavir F3/F4 foi de 71% (37/52).

### **Estudos Clínicos em Pacientes com HCC Genótipos 2 ou 3**

#### **Adultos sem Tratamento Anterior – FISSION (Estudo 1231)**

O FISSION foi um estudo randomizado, aberto e controlado que avaliou 12 semanas de tratamento com SOVALDI e ribavirina em comparação com 24 semanas de tratamento com alfapeguinterferona 2a e ribavirina em pacientes sem tratamento anterior com HCV genótipos 2 e 3. As doses de ribavirina utilizadas nos braços de SOVALDI + ribavirina e alfapeguinterferona 2a +ribavirina foram de 1000 – 1200 mg ao dia com base no peso e 800 mg ao dia, independente do peso, respectivamente. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 e foram estratificados pela cirrose (presença vs. ausência), genótipo de HCV (2 vs. 3) e nível de carga viral (HCV RNA) basal (<6 log<sub>10</sub> UI/mL vs. ≥6 log<sub>10</sub> UI/mL). Os pacientes com HCV genótipos 2 e 3 foram incluídos em uma proporção de 1:3.

Os pacientes tratados (N = 499) tinham uma idade mediana de 50 anos (variação: 19 a 77); 66% dos pacientes eram do sexo masculino; 87% eram brancos, 3% eram negros; 14% eram hispânicos ou latinos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (variação: 17 a 52 kg/m<sup>2</sup>); 57% apresentavam níveis de carga viral (HCV RNA) basal maiores que 6 log<sub>10</sub> UI por mL; 20% apresentavam cirrose; 72% apresentavam HCV genótipo 3. A Tabela 3 apresenta as taxas de resposta para os grupos de tratamento do SOVALDI + ribavirina e alfapeguinterferona + ribavirina.

**Tabela 3 Taxas de RVS no Estudo FISSION**

	12 semanas de SOVALDI + RBV	24 semanas de Peg- <b>INF</b> alfa + RBV
	N = 256 <sup>a</sup>	N = 243 <sup>a</sup>
RVS geral	67% (171/256)	67% (162/243)
Diferença de Tratamento <sup>b</sup>	0,3% (IC de 95%: -7,5% a 8,0%)	
Genótipo 2	95% (69/73)	78% (52/67)
Genótipo 3	56% (102/183)	63% (110/176)
Resultado para pacientes sem RVS		
Falha virológica durante o tratamento	<1% (1/256)	7% (18/243)
Recidiva <sup>c</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
Genótipo 2	5% (4/73)	15% (9/62)
Genótipo 3	40% (72/179)	24% (37/155)
Outro <sup>d</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

a. Incluindo 3 pacientes com infecção por HCV genótipo 2/1 recombinante

b. Ajustado para os fatores pré-específicos de estratificação.

c. O denominador para a recidiva é o número de pacientes com carga viral (HCV RNA) < LLOQ na última avaliação durante o tratamento.

d. Outro incluiu os pacientes que não obtiveram a RVS e que não atenderam ao critério de falha virológica (por exemplo, perda de acompanhamento).

As taxas de resposta para os pacientes com cirrose na visita basal são apresentadas na Tabela 4 por genótipo.

**Tabela 4 Taxas de RVS por Cirrose e Genótipo no Estudo FISSION**

	Genótipo 2		Genótipo 3	
	12 semanas de SOVALDI + RBV	24 semanas de Peg <b>INF</b> alfa + RBV	12 semanas de SOVALDI + RBV	24 semanas de Peg <b>INF</b> alfa + RBV
	N = 73	N = 67	N = 183	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)

**Adultos Intolerantes, Não Elegíveis ou que não desejavam receber interferona – POSITRON (Estudo 107)**

O POSITRON foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou o tratamento de 12 semanas com SOVALDI e ribavirina (N = 207) em comparação ao placebo (N = 71) em pacientes que eram intolerantes, não elegíveis ou que não desejavam receber interferona. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:1 e foram estratificados pela cirrose (presença vs. ausência).

Os pacientes tratados (N = 278) tinham uma idade mediana de 54 anos (variação: 21 a 75); 54% dos pacientes era do sexo masculino; 91% eram brancos, 5% eram negros; 11 eram hispânicos ou latinos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (variação: 18 a 53 kg/m<sup>2</sup>); 70% apresentavam níveis de carga viral (HCV RNA) basais maiores que 6 log<sub>10</sub> UI por mL; 16% apresentavam cirrose; 49% apresentavam HCV genótipo 3. As proporções de pacientes que eram intolerantes, não elegíveis ou que não desejavam receber interferona eram de 9%, 44% e 47%, respectivamente. A maior parte dos pacientes não havia realizado tratamento anterior para o HCV (81%). A Tabela 5 apresenta as taxas de resposta para os grupos de tratamento de SOVALDI + ribavirina e placebo.

**Tabela 5 Taxas de RVS no Estudo POSITRON**

	12 semanas de SOVALDI + RBV	12 semanas de Placebo
	N = 207	N = 71
RVS geral	78% (161/207)	0/71

Genótipo 2	93% (101/109)	0/34
Genótipo 3	61% (60/98)	0/37
Resultado para pacientes sem RVS		
Falha virológica durante o tratamento	0/207	97% (69/71)
Recidiva <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
Genótipo 2	5% (5/107)	0/0
Genótipo 3	38% (37/98)	0/0
Outro <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

a. O denominador para a recidiva é o número de pacientes com carga viral (HCV RNA) < LLOQ na última avaliação durante o tratamento

b. Outro incluiu os pacientes que não obtiveram a RVS e que não atenderam ao critério de falha virológica (por exemplo, perda de acompanhamento).

A Tabela 6 apresenta a análise de subgrupos por genótipo para cirrose e a classificação quanto ao uso da interferona

**Tabela 6 Taxas de RVS para os Subgrupos Selecionados por Genótipo no POSITRON**

	12 semanas de SOVALDI + RBV	
	Genótipo 2	Genótipo 3
	N = 109	N = 98
Cirrose		
Não	92% (85/92)	68% (57/84)
Sim	94% (16/17)	21% (3/14)
Classificação para a interferona		
Não elegível	88% (36/41)	70% (33/47)
Intolerante	100% (9/9)	50% (4/8)
Não desejava receber interferona	95% (56/59)	53% (23/43)

**Adultos Previamente Tratados – FUSION (Estudo 108)**

O FUSION foi um estudo randomizado e duplo-cego que avaliou o tratamento de 12 ou 16 semanas com SOVALDI e ribavirina em pacientes que não atingiram a RVS com o tratamento anterior baseado em interferona (pacientes com recidiva ou não responsivos). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 e foram estratificados pela cirrose (presença vs. ausência) e pelo genótipo de HCV (2 vs. 3).

Os pacientes tratados (N = 201) tinham uma idade mediana de 56 anos (variação: 24 a 70); 70% dos pacientes eram do sexo masculino; 87% eram brancos; 3% eram negros; 9% eram hispânicos ou latinos; o índice de massa corporal médio era de 29 kg/m<sup>2</sup> (variação: 19 a 44 kg/m<sup>2</sup>); 73% apresentavam níveis de carga viral (HCV RNA) basais maiores que 6log<sub>10</sub> UI por mL; 34% apresentavam cirrose; 63% apresentavam genótipo 3 de HCV; 75% haviam apresentado recidiva anterior. A Tabela 7 apresenta as taxas de resposta para os grupos de tratamento de SOVALDI + ribavirina para 12 e 16 semanas.

**Tabela 7 Taxas de RVS no Estudo FUSION**

	12 semanas de SOVALDI + RBV	16 semanas de SOVALDI + RBV
	N = 103 <sup>a</sup>	N = 98 <sup>a</sup>
RVS geral	50% (52/103)	71% (70/98)
Genótipo 2	82% (32/39)	89% (31/35)
Genótipo 3	31% (20/64)	62% (39/63)
Resultado para pacientes sem RVS		
Falha virológica durante o	0/103	0/98

tratamento		
Recidiva <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
Genótipo 2	18% (7/39)	11% (4/35)
Genótipo 3	66% (42/64)	38% (24/63)
Outro <sup>c</sup>	2% (2/103)	0/98

- a. Incluindo 6 pacientes com infecção por HCV de genótipo 2/1 recombinante  
 b. O denominador para a recidiva é o número de pacientes com carga viral (HCV RNA) < LLOQ na última avaliação durante o tratamento.  
 c. Outro incluiu os pacientes que não obtiveram a RVS e que não atenderam ao critério de falha virológica (por exemplo, perda de acompanhamento).

A Tabela 8 apresenta a análise de subgrupo por genótipo para a cirrose e a resposta ao tratamento HCV anterior.

**Tabela 8 Taxas de RVS para os Subgrupos Selecionados por Genótipo no Estudo FUSION**

	Genótipo 2		Genótipo 3	
	12 semanas de SOVALDI + RBV	16 semanas de SOVALDI + RBV	12 semanas de SOVALDI + RBV	16 semanas de SOVALDI + RBV
	N = 39	N = 35	N = 64	N = 63
<b>Cirrose</b>				
Não	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (15/38)	63% (25/40)
Sim	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
<b>Resposta ao tratamento de HCV anterior</b>				
Recidiva/escape virológico	86% (25/29)	89% (24/27)	33% (16/49)	65% (30/46)
Não responsivos	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

**Adultos virgens de tratamento e que foram Previamente Tratados – VALENCE (Estudo 133)**

O estudo VALENCE avaliou o SOVALDI em combinação com ribavirina baseada no peso para o tratamento de infecção por HCV de genótipos 2 ou 3 em pacientes virgens de tratamento ou em pacientes que não atingiram a RVS com o tratamento anterior baseado em interferona, incluindo os pacientes com cirrose compensada. O desenho original do estudo era uma randomização de 4 para 1 para o SOVALDI + ribavirina por 12 semanas ou placebo. Com base nos dados emergentes, foi feita a quebra de cegamento do estudo e todos os pacientes infectados por HCV genótipo 2 continuaram com o tratamento planejado original e receberam SOVALDI + ribavirina por 12 semanas e a duração do tratamento com SOVALDI + ribavirina nos pacientes infectados com o genótipo 3 foi estendido para até 24 semanas. Onze pacientes com genótipo 3 já haviam finalizado o SOVALDI + ribavirina por 12 semanas no momento da modificação.

Os pacientes tratados (N = 419) tinham uma idade mediana de 51 anos (variação: 19 a 74); 60% dos pacientes eram do sexo masculino; o índice de massa corporal médio era de 26 kg/m<sup>2</sup> (variação: 17 a 44 kg/m<sup>2</sup>); a média de carga viral (HCV RNA) basal era de 6,4 log<sub>10</sub> UI por mL; 78% apresentavam HCV genótipo 3; 58% dos pacientes já tinham realizado o tratamento e 65% destes pacientes apresentaram recidiva/escape virológico com o tratamento de HCV anterior.

A Tabela 9 apresenta as taxas de resposta para os grupos de tratamento do SOVALDI + ribavirina por 12 semanas e 24 semanas.

**Tabela 9 Taxas de RVS no Estudo VALENCE<sup>a</sup>**

	Genótipo 2 12 semanas de SOVALDI +	Genótipo 3 24 semanas de SOVALDI +
--	---------------------------------------	---------------------------------------

	<b>RBV</b>	<b>RBV</b>
	N = 73	N = 250
RVS geral	93% (68/73)	85% (213/250)
<b>Resultado para os pacientes sem RVS</b>		
Falha virológica durante o tratamento	0% (0/73)	<1% (1/250)
Recidiva <sup>b</sup>	7% (5/73)	14% (34/249)
Virgens de tratamento	3% (1/32)	5% (5/105)
Experimentados	10% (4/41)	20% (29/144)
Outro <sup>c</sup>	0% (0/73)	<1% (2/250)

a. Os pacientes com placebo (N = 85) não foram incluídos, uma vez que nenhum deles atingiu a RVS12. Onze pacientes com genótipo 3 que receberam SOVALDI + ribavirina durante 12 semanas não foram incluídos.

b. O denominador para a recidiva é o número de pacientes com carga viral (HCV RNA) < LLOQ na última avaliação durante o tratamento.

c. Outro incluiu os pacientes que não obtiveram a RVS12 e que não atenderam ao critério de falha virológica (por exemplo, perda de acompanhamento).

A Tabela 10 apresenta a análise de subgrupo por genótipo para a cirrose e antes da experiência de tratamento do HCV.

**Tabela 10 Taxas de RVS para os Subgrupos Selecionados por Genótipo no Estudo VALENCE**

	<b>Genótipo 2</b>	<b>Genótipo 3</b>
	<b>12 semanas de SOVALDI + RBV</b>	<b>24 semanas de SOVALDI + RBV</b>
	N = 73	N = 250
Virgens de tratamento	97% (31/32)	94% (99/105)
Não cirrótico	97% (29/30)	95% (87/92)
Cirrótico	100% (2/2)	92% (12/13)
Experimentados	90% (37/41)	79% (114/145)
Não cirrótico	94% (30/32)	87% (85/98)
Cirrótico	78% (7/9)	62% (29/47)

### Estudos Clínicos em Pacientes Coinfectados com HCV e HIV-1

O SOVALDI foi estudado em um estudo clínico aberto (Estudo PHOTON-1) avaliando a segurança e a eficácia de 12 ou 24 semanas de tratamento com SOVALDI e ribavirina em pacientes com hepatite C crônica com os genótipos 1, 2 ou 3 coinfectados com HIV-1. Os pacientes com genótipos 2 e 3 eram tanto pacientes virgens de tratamento ou que já haviam realizado algum tratamento, enquanto que os pacientes com genótipo 1 eram todos virgens de tratamento. Os pacientes receberam 400 mg de SOVALDI e ribavirina com base no peso (1000 mg para pacientes pesando < 75 kg ou 1200 mg para pacientes pesando ≥ 75 kg) ao dia durante 12 ou 24 semanas com base no genótipo e no histórico de tratamento anterior. Os pacientes incluídos tinham contagem de células CD4+ > 500 células/mm<sup>3</sup> e não estavam recebendo terapia antirretroviral ou tinham carga viral do HIV-1 indetectável com contagem de células CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>. Os dados de eficácia de 12 semanas após o tratamento estão disponíveis para todos os 223 pacientes (ver Tabela 11).

**Tabela 11 Taxas de Resposta no Estudo PHOTON-1**

	<b>HCV de genótipo 1</b>	<b>HCV de genótipo 2</b>		<b>HCV de genótipo 3</b>	
	<b>24 semanas de SOVALDI +</b>	<b>12 semanas de SOVALDI</b>	<b>24 semanas de SOVALDI</b>	<b>12 semanas de SOVALDI</b>	<b>24 semanas</b>



	<b>RBV virgens de tratamento (N = 114)</b>	<b>+ RBV virgens de tratamento (N = 26)</b>	<b>+ RBV experiment ados (N = 24)</b>	<b>+ RBV Virgens de tratament o (N = 42)</b>	<b>de SOVALDI + RBV experimentad os (N= 17)</b>
Geral	76% (87/114)	88% (23/26)	92% (22/24)	67% (28/42)	94% (16/17)
Resultado para pacientes sem RVS12					
Falha virológica durante o tratamento	1% (1/114)	4% (1/26)	0/24	0/42	0/17
Recidiva <sup>a</sup>	22% (25/113)	0/25	4% (1/24)	29% (12/42)	6% (1/17)
Outro <sup>b</sup>	1% (1/114)	8% (2/26)	4% (1/24)	5% (2/42)	0/17

- O denominador para a recidiva é o número de pacientes com carga viral (HCV RNA) < LLOQ na última avaliação durante o tratamento.
- Outro incluiu os pacientes que não obtiveram a RVS12 e que não atenderam ao critério de falha virológica (por exemplo, perda de acompanhamento).

Em pacientes com infecção pelo HCV genótipo 1, a taxa de RVS foi de 82% (74/90) em pacientes com infecção pelo genótipo 1a e 54% (13/24) em pacientes com infecção pelo genótipo 1b, sendo a recidiva responsável pela maior parte das falhas do tratamento. As taxas de RVS em pacientes com infecção pelo genótipo 1 foram de 80% (24/30) em pacientes com alelo IL28B C/C e 75% (62/83) em pacientes com alelos IL28B não-C/C.

Em 223 pacientes com HCC coinfectados com HIV-1, a porcentagem de células CD4+ não mudou durante o tratamento. Observou-se uma diminuição na contagem mediana de células CD4+ de 85 células/mm<sup>3</sup> e 84 células/mm<sup>3</sup> no final do tratamento com o SOVALDI + ribavirina por 12 ou 24 semanas, respectivamente. A recaída de HIV-1 durante o tratamento com o SOVALDI + ribavirina ocorreu em 2 pacientes (0,9%) em terapia antirretroviral.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O sofosbuvir é um agente antiviral que age diretamente contra o vírus da hepatite C [Ver Microbiologia].

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Efeito no Eletrocardiograma

O efeito de 400 e 1200 mg de sofosbuvir no intervalo QTc foi avaliado em um estudo randomizado, de dose única, controlado por placebo e por medicamento ativo (400 mg de moxifloxacina) com quatro períodos cruzados ao longo do estudo QT em 59 pacientes saudáveis. Com uma dose três vezes o valor máximo recomendado, o SOVALDI não prolongou o QTc a nenhuma medida clinicamente relevante.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

As propriedades farmacocinéticas do sofosbuvir e do metabólito circulante predominante GS-331007 foram avaliadas em pacientes adultos saudáveis e em pacientes com hepatite C crônica. Após a administração de SOVALDI por via oral, o sofosbuvir foi absorvido com um pico de concentração plasmática observado em aproximadamente 0,5-2 horas após a administração, independente do nível da dose. O pico de concentração plasmática do GS-331007 foi observado entre 2 a 4 horas após a administração. Com base na análise farmacocinética da população em pacientes com infecção por HCV genótipos 1 a 6 que estavam recebendo concomitantemente a ribavirina (com ou sem alfa peguinterferona), a média geométrica do sofosbuvir em estado de equilíbrio (N = 838) e a AUC<sub>0-24</sub> do GS-331007 (N = 1695) foram de 828 ng.h/mL e 6790 ng.h/mL, respectivamente. Em relação aos pacientes saudáveis que receberam sofosbuvir isolado (N = 272), a AUC<sub>0-24</sub> do sofosbuvir foi 39% mais alta e a AUC<sub>0-24</sub> do GS-331007 foi 39% menor, respectivamente, em pacientes infectados pelo HCV. As AUCs do sofosbuvir e do GS-331007 são praticamente proporcionais à dose ao longo da faixa de dose de 200 mg a 1200 mg.

### **Efeito de Alimentos**

Em relação à alimentação, a administração de uma dose única de SOVALDI com uma refeição padronizada rica em gordura não afetou de forma substancial a C<sub>max</sub> ou a AUC<sub>0-inf</sub> do sofosbuvir. A exposição do GS-331007 não foi modificada na presença de uma refeição rica em gordura. Portanto, o SOVALDI pode ser administrado sem preocupações com os alimentos.

### **Distribuição**

O sofosbuvir se liga em aproximadamente 61% - 65% às proteínas plasmáticas humanas e esta ligação ocorre independentemente da concentração de medicamento ao longo de uma faixa de 1 µg/mL a 20 µg/mL. A ligação da proteína ao GS-331007 foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir em pacientes saudáveis, a razão sangue/plasma de radioatividade de <sup>14</sup>C foi de aproximadamente 0,7.

### **Metabolismo**

O sofosbuvir é altamente metabolizado no fígado para formar o análogo do nucleosídeo farmacologicamente ativo trifosfato GS-461203. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da porção de éster carboxílico catalizada pela catepsina A humana (CatA) ou carboxilesterase 1 (CES1) e a clivagem do fosforamido pela proteína 1 da triáde de histidina de ligação do nucleotídeo (HINT1) acompanhada pela fosforilação através da via de biossíntese do nucleotídeo da pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do nucleosídeo metabólico GS-331007 que não pode ser refosforilado de forma eficiente e não possui atividade anti-HCV *in vitro*.

Após a dose única por via oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, o sofosbuvir e o GS-331007 são responsáveis por aproximadamente 4% e >90%, respectivamente, da exposição sistêmica do material relacionado ao medicamento (soma do AUC do sofosbuvir e seus metabólitos com o seu peso molecular ajustado).

### **Eliminação**

Após a dose única oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, a recuperação média total da dose foi maior que 92%, consistindo em aproximadamente 80%, 14% e 2,5% recuperado pela urina, fezes e pelo ar expirado, respectivamente. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina foi na forma de GS-331007 (78%), enquanto 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a maior via de eliminação para o GS-331007. As meias-vidas terminais medianas do sofosbuvir e do GS-331007 foram de 0,4 e 27 horas, respectivamente.

### **Populações Especiais**

#### **Raça**

A análise de farmacocinética da população nos pacientes infectados por HCV indica que a raça não tem um efeito clinicamente relevante sobre a exposição do sofosbuvir e do GS-331007.

#### Sexo

Não se observou nenhuma diferença farmacocinética clinicamente relevante entre homens e mulheres para o sofosbuvir e o GS-331007.

#### Pacientes Pediátricos

A farmacocinética do sofosbuvir em pacientes pediátricos não foi estabelecida [Ver *Advertências e Precauções - Uso em Populações Especiais (5)*].

#### Pacientes Geriátricos

A análise da farmacocinética da população em pacientes infectados por HCV mostrou que dentro da faixa etária analisada (19 a 75 anos), a idade não possui um efeito clinicamente relevante sobre a exposição do sofosbuvir e do GS-331007 [Ver *Advertências e Precauções - Uso em Populações Especiais (5)*].

#### Pacientes com Insuficiência Renal

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em pacientes HCV negativos com insuficiência renal leve (eGFR  $\geq 50$  e  $< 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (eGFR  $\geq 30$  e  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e grave (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e em pacientes com estágio final de doença renal (EFDR) necessitando hemodiálise após a dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação aos pacientes com função renal normal (eGFR  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC<sub>0-inf</sub> do sofosbuvir foi de 61%, 107% e 171% maior na insuficiência renal leve, moderada e grave, enquanto a AUC<sub>0-inf</sub> do GS-331007 foi 55%, 88% e 451% maior, respectivamente. Em pacientes com EFDR, com relação aos pacientes com a função renal normal, a AUC<sub>0-inf</sub> do sofosbuvir e do GS-331007 foi 28% e 1280% maior quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise em comparação com 60% e 2070% maior quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise, respectivamente. A sessão de 4 horas de hemodiálise removeu aproximadamente 18% da dose administrada. Não é necessário realizar nenhum ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A segurança e a eficácia do SOVALDI não foram estabelecidas para pacientes com insuficiência renal grave ou EFDR. Não é possível fornecer nenhuma recomendação de dose para os pacientes com insuficiência renal grave ou EFDR [Ver *Posologia e Modo de Usar (8)* e *Uso em Populações Especiais (5)*].

#### Pacientes com Insuficiência Hepática

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de 7 dias de 400 mg de sofosbuvir em pacientes infectados com HCV com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh Classe B e C). Em relação aos pacientes com função hepática normal, a AUC<sub>0-24</sub> do sofosbuvir foi 126% e 143% maior na insuficiência hepática moderada e grave, enquanto que a AUC<sub>0-24</sub> do GS-331007 foi 18% e 9% maior, respectivamente. A análise farmacocinética da população em pacientes infectados por HCV indicou que a cirrose não possui efeito clinicamente relevante sobre a exposição do sofosbuvir e do GS-331007. Não se recomenda realizar nenhum ajuste do SOVALDI para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave [Ver *Uso em Populações Especiais (5)*].

#### Avaliação das Interações Medicamentosas

Os efeitos dos medicamentos coadministrados sobre a exposição do sofosbuvir e GS-331007 são mostrados na Tabela 12. Os efeitos do sofosbuvir sobre a exposição dos medicamentos administrados concomitantemente são mostrados na Tabela 13 [Ver *Interações Medicamentosas (6)*].

**Tabela 12 Interações Medicamentosas: Alterações nos Parâmetros Farmacocinéticos para o Sofosbuvir e o Metabólito Circulante Predominante GS-331007 na Presença do Medicamento Administrado Concomitantemente<sup>a</sup>**

Medicamento Administrado Concomitantemente	Dose do Medicamento Administrado Concomitantemente (mg)	Dose de Sofosbuvir (mg)	N	Razão Média (IC de 90%) da Farmacocinética do Sofosbuvir e do GS-331007 Com/Sem a Administração Concomitante Sem Efeito = 1,00			
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Ciclosporina	Dose única de 600	Dose única de 400	19	sofosbuvir	2,54 (1,87, 3,45)	4,53 (3,26, 6,30)	NA
				GS-331007	0,60 (0,53, 0,69)	1,04 (0,90, 1,20)	NA
Darunavir (potencializado com o ritonavir)	800/100 uma vez ao dia	Dose única de 400	18	sofosbuvir	1,45 (1,10, 1,92)	1,34 (1,12, 1,59)	NA
				GS-331007	0,97 (0,90, 1,05)	1,24 (1,18, 1,30)	NA
Efavirenz <sup>c</sup>	600 uma vez ao dia	Dose única de 400	16	sofosbuvir	0,81 (0,60, 1,10)	0,94 (0,76, 1,16)	NA
Entricitabina <sup>c</sup>	200 uma vez ao dia			GS-331007	0,77 (0,70, 0,84)	0,84 (0,76, 0,92)	NA
Fumarato de tenofovir desoproxila <sup>c</sup>	300 uma vez ao dia						
Metadona	30 a 130 uma vez ao dia	400 uma vez ao dia	14	sofosbuvir	0,95 <sup>b</sup> (0,68, 1,33)	1,30 <sup>b</sup> (1,00, 1,69)	NA
				GS-331007	0,73 <sup>b</sup> (0,65, 0,83)	1,04 <sup>b</sup> (0,89, 1,22)	NA
Rilpivirina	25 uma vez ao dia	Dose única de 400	17	sofosbuvir	1,21 (0,90, 1,62)	1,09 (0,94, 1,27)	NA
				GS-331007	1,06 (0,99, 1,14)	1,01 (0,97, 1,04)	NA
Tacrolimo	Dose única de 5	Dose única de 400	16	sofosbuvir	0,97 (0,65, 1,43)	1,13 (0,81, 1,57)	NA
				GS-331007	0,97 (0,83, 1,14)	1,00 (0,87, 1,13)	NA

NA = não disponível/não aplicável

a. Todos os estudos de interação realizados em pacientes saudáveis

b. Comparação baseada no controle histórico

c. Administrado como ATRIPLA<sup>TM</sup>

Não se observou efeitos sobre os parâmetros de farmacocinética do sofosbuvir e do GS-331007 com o raltegravir.

**Tabela 13 Interações Medicamentosas: Alterações nos Parâmetros Farmacocinéticos para o Medicamento Administrado Concomitantemente na Presença do Sofosbuvir<sup>a</sup>**

Medicamento Administrado Concomitantemente	Dose do Medicamento Administrado Concomitantemente (mg)	Dose de Sofosbuvir (mg)	N	Taxa Média (IC de 90%) da Farmacocinética do Medicamento Administrado Concomitantemente Com/Sem o Medicamento Administrado Concomitantemente Sem efeito = 1,00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Fumarato de tenofovir desoproxila <sup>b</sup>	300 uma vez ao dia	Dose única de 400	16	1,25 (1,08, 1,45)	0,98 (0,91, 1,05)	0,99 (0,91, 1,07)
Raltegravir	400 uma vez ao dia	Dose única de 400	19	0,57 (0,44, 0,75)	0,73 (0,59, 0,91)	0,95 (0,81, 1,12)
Tacrolimo	Dose única de 5	Dose única de 400	16	0,73 (0,59, 0,90)	1,09 (0,84, 1,40)	NA

NA = não disponível/não aplicável

a. Todos os estudos de interação realizados em pacientes saudáveis

b. Administrado como ATRIPLA<sup>TM</sup>

Não se observou nenhum efeito nos parâmetros farmacocinéticos dos seguintes medicamentos administrados concomitantemente com o sofosbuvir: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, entricitabina, metadona ou rilpivirina.

### Microbiologia

#### Mecanismo de Ação

O sofosbuvir é um inibidor da polimerase NS5B do RNA do HCV, RNA-dependente, a qual é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um nucleotídeo pró-fármaco que é submetido ao metabolismo intracelular para formar o trifosfato análogo de uridina farmacologicamente ativo (GS-461203), o qual pode ser incorporado ao RNA do HCV pela polimerase NS5B e atua como um finalizador de cadeia. No ensaio bioquímico, o GS-461203 inibiu a atividade de polimerase do NS5B recombinante do HCV genótipos 1b, 2a, 3a e 4a com valores de IC<sub>50</sub> variando de 0,7 a 2,6 µM. O GS-461203 não é um inibidor das polimerases do DNA e RNA humanas e tampouco é um inibidor da polimerase do RNA mitocondrial.

#### Atividade Antiviral

Nos ensaios de replicon do HCV, os valores de EC<sub>50</sub> do sofosbuvir em relação aos replicons de comprimento total dos genótipos 1a, 1b, 2a, 3a e 4a e os replicons 1b quiméricos codificando o NS5B do genótipo 2b, 5a ou 6a variaram de 0,014 a 0,11 µM. O valor EC<sub>50</sub> mediano do sofosbuvir em relação aos replicons quiméricos codificando as sequências de NS5B de isolados clínicos foi de 0,062 µM para o genótipo 1a (variação de 0,029 - 0,128 µM; N = 67), 0,102 µM para o genótipo 1b (variação de 0,045 - 0,170 µM; N = 29), 0,029 µM para o genótipo 2 (variação de 0,014 - 0,081 µM; N = 15) e 0,081 µM para o genótipo 3a (variação de 0,024 - 0,181 µM; N = 106). Em ensaios de vírus infecciosos, os valores de EC<sub>50</sub> do sofosbuvir em relação ao genótipo 1a e 2a foram 0,03 e 0,02 µM, respectivamente. A presença de 40% de plasma humano não teve nenhum efeito sobre a atividade anti-HCV do sofosbuvir. A avaliação do sofosbuvir em combinação com a alfainterferona ou a ribavirina não mostrou nenhum efeito antagônico na redução nos níveis de RNA do HCV nas células replicons.

#### Resistência

##### Em Culturas de Células

Os replicons do HCV com susceptibilidade reduzida ao sofosbuvir foram selecionados nas culturas de células para múltiplos genótipos, incluindo o 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. A susceptibilidade reduzida ao sofosbuvir foi

associada com a substituição S282T primária do NS5B em todos os genótipos de replicons examinados. Uma substituição M289L se desenvolveu juntamente com a substituição S282T nos replicons de genótipo 2a, 5 e 6. A mutagênese direcionada ao local da substituição do S282T nos replicons de 8 genótipos confere uma redução de 2 a 18 vezes da susceptibilidade ao sofosbuvir e reduz a capacidade de replicação viral em 89% a 99% em comparação ao tipo selvagem correspondente. Nos ensaios bioquímicos, a polimerase NS5B recombinante dos genótipos 1b, 2a, 3a e 4a expressando a substituição S282T mostrou uma redução da susceptibilidade ao GS-461203 em comparação aos respectivos tipos selvagens.

#### *Nos Estudos Clínicos*

Em uma análise agrupada de 982 pacientes que receberam o SOVALDI em estudos de Fase 3, 224 pacientes tiveram dados genotípicos NS5B pós-basais a partir no sequenciamento de nucleotídeos da geração seguinte (*cut-off* do ensaio de 1%).

As substituições L159F (N = 6) e V321A (n = 5) emergentes do tratamento foram detectadas nas amostras pós-basais de pacientes infectados com GT3a ao longo dos estudos clínicos de Fase 3. Não se observou nenhuma mudança detectável na susceptibilidade fenotípica ao sofosbuvir em pacientes isolados com substituições L159F ou V321A. A substituição S282T de resistência associada ao sofosbuvir não foi detectada nos valores basais e tampouco nas falhas isoladas de estudos de Fase 3. No entanto, uma substituição S282T foi detectada em um paciente de genótipo 2b que apresentou recidiva na semana 4 pós-tratamento após 12 semanas de monoterapia com o sofosbuvir no estudo de Fase 2 P7977-0523 [ELECTRON]. O material isolado deste paciente mostrou uma redução média de susceptibilidade de 13,5 vezes ao sofosbuvir. Para este paciente, a substituição S282T não foi mais detectável na semana 12 pós-tratamento no sequenciamento da geração seguinte com o *cut-off* de 1% do ensaio.

No estudo realizado em pacientes com carcinoma hepatocelular que estavam aguardando o transplante de fígado, onde os pacientes receberam até 48 semanas de sofosbuvir e ribavirina, a substituição L159F surgiu em diversos pacientes com HCV GT1a ou GT2b que apresentaram falha virológica (rebote e substituição). Além disso, a presença das substituições L159F e/ou C316N basais foi associada com a interrupção do sofosbuvir e com a recidiva pós-transplante em diversos pacientes infectados com o HCV GT1b. Além disso, as substituições S282R e L320F foram detectadas durante o tratamento no sequenciamento da geração seguinte em um paciente infectado com HCV GT1a com resposta parcial ao tratamento.

O significado clínico destas substituições não é conhecido.

#### Resistência Cruzada

Os replicons de HCV expressando a substituição S282T da resistência associada ao sofosbuvir foram susceptíveis aos inibidores de NS5A e ribavirina. Os replicons de HCV expressando as substituições T390I e F415Y associadas à ribavirina foram susceptíveis ao sofosbuvir. O sofosbuvir era ativo contra os replicons com inibidor de protease NS3/4A, inibidor de não-nucleosídeo NS5B e variantes resistentes ao inibidor NS5A.

#### **Toxicologia Pré-Clínica**

##### Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

###### *Carcinogênese e Mutagênese*

*Uso com a ribavirina e/ou a alfapeguinterferona:* A ribavirina demonstrou ser genotóxica em diversos ensaios *in vitro* e *in vivo*. A ribavirina não foi oncogênica em um estudo de 6 meses em camundongo transgênico p53+/- ou no estudo carcinogênico de 2 anos em ratos. Ver informações de prescrição da ribavirina.

O sofosbuvir não foi genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos do sangue humano periférico e em ensaios de micronúcleos em camundongos *in vivo*.

Estudos de carcinogenicidade de dois anos em camundongos e ratos foram conduzidos com sofosbuvir. Os camundongos receberam doses de até 200 mg/Kg/dia em machos e 600 mg/Kg/dia em fêmeas, enquanto que ratos receberam doses de até 750 mg/Kg/dia em machos e fêmeas. Nenhum aumento na incidência de neoplasmas relacionados ao fármaco foram observadas nas doses mais altas em camundongos e ratos, resultando numa exposição AUC ao metabólito predominante circulante GS-331007 de aproximadamente 7 e 30 vezes (em camundongos) e 13 e 17 vezes (em ratos) em machos e fêmeas, respectivamente, a exposição em humanos na dose clínica recomendada.

#### *Comprometimento da Fertilidade*

*Uso com a ribavirina e/ou a alfapeguinterferona:* Nos estudos de fertilidade em animais do sexo masculino, a ribavirina induziu a uma toxicidade testicular reversível, enquanto que a alfapeguinterferona pode comprometer a fertilidade em animais do sexo feminino. Consultar as informações de prescrição da ribavirina e alfapeguinterferona para obter informações adicionais.

O sofosbuvir não possui efeitos sobre a viabilidade embrio-fetal ou sobre a fertilidade quando avaliado em ratos. Na maior dose testada, a exposição AUC ao metabólito circulante predominante GS-331007 foi de aproximadamente 8 vezes a exposição em humanos na dose clínica recomendada.

#### Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Observaram-se inflamação e degeneração cardíaca em ratos após doses de GS-9851 (uma mistura estereoisomérica contendo aproximadamente 50% de sofosbuvir) de 2.000 mg/kg/dia por até 5 dias. Nesta dose, a exposição AUC ao metabólito predominante GS-331007 é aproximadamente 29 vezes maior que a exposição humana na dose clínica recomendada. Não se observou nenhuma inflamação ou degeneração cardíaca em ratos após as doses de sofosbuvir de até 500 mg/kg/dia por 6 meses a uma exposição de GS-331007 aproximadamente 9 vezes maior que a exposição humana na dose clínica recomendada. Em cachorros e camundongos, não se observou inflamação e degeneração cardíaca após as doses de sofosbuvir de até 500 e 1000 mg/kg/dia por 9 e 3 meses, respectivamente, as maiores doses testadas. Nessas doses, as exposições AUC do GS-331007 são aproximadamente 27 e 41 vezes maior, respectivamente, que a exposição humana na dose clínica recomendada.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Quando o SOVALDI é utilizado em combinação com a ribavirina ou com a alfapeguinterferona/ribavirina, as contraindicações aplicáveis aos outros agentes são aplicáveis às terapias combinadas. Consulte as informações de prescrição da alfapeguinterferona e da ribavirina para verificar a lista das contraindicações.

O tratamento combinado de SOVALDI com a ribavirina ou com a alfapeguinterferona/ribavirina é contraindicado para mulheres que estão grávidas ou que possam engravidar e para homens cuja parceiras estão grávidas por causa dos riscos de defeitos congênitos e morte fetal associados com a ribavirina [*Ver Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais (5)*].

### **Gravidez - SOVALDI em combinação com ribavirina ou com alfapeguinterferona/ribavirina (Categoria X)**

**SOVALDI em combinação com ribavirina ou com alfapeguinterferona e ribavirina não deve ser prescrito para mulheres grávidas ou por mulheres que possam ficar grávidas. Ele provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente.**

**A prescrição deste tratamento combinado para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### **Bradicardia sintomática grave quando coadministrado com amiodarona e outro agente antiviral direto contra o vírus da hepatite C.**

Casos graves de bradicardia sintomática pós-comercialização e casos que necessitaram intervenção com marcapasso foram relatados quando a amiodarona é administrada com SOVALDI em combinação com um agente investigacional (inibidor de NS5A) ou simeprevir. Um evento cardíaco fatal foi reportado em um paciente recebendo um regime contendo sofosbuvir (HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir)). A bradicardia normalmente ocorreu dentro de horas ou dias, mas casos foram observados em até 2 semanas após o início do tratamento contra o vírus da hepatite C. Pacientes que também estavam utilizando beta bloqueadores, ou aqueles com comorbidades cardíacas basais e/ou doença hepática avançada podem apresentar risco aumentado para bradicardia sintomática quando houver coadministração de amiodarona. A bradicardia geralmente foi resolvida após a descontinuação do tratamento para o vírus da hepatite C. O mecanismo do efeito é desconhecido.

A coadministração de amiodarona com SOVALDI em combinação com outro agente antiviral direto (AAD) não é recomendada. Para pacientes utilizando amiodarona que não possuem outra alternativa de tratamento viável e para os quais será administrado o SOVALDI em combinação com outro AAD:

- Aconselhar os pacientes sobre o risco de bradicardia sintomática grave;
- Monitoramento cardíaco com o paciente internado nas primeiras 48 horas de coadministração é recomendado, após este período, o monitoramento ambulatorial ou feito pelo próprio paciente de sua frequência cardíaca deve ser realizado diariamente pelo menos durante as primeiras 2 semanas de tratamento .

Pacientes que estão utilizando SOVALDI em combinação com outro AAD que precisam iniciar o tratamento com amiodarona por não possuir outra alternativa de tratamento viável, deverão submeter-se a monitoramento cardíaco similar conforme explicado acima.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, pacientes que descontinuarem a amiodarona antes de iniciar o tratamento com SOVALDI em combinação com um AAD devem também submeter-se a monitoramento cardíaco conforme explicado acima.

Pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de bradicardia devem procurar por uma avaliação médica imediatamente. Os sintomas podem incluir quase desmaio ou desmaio, tonturas ou sensação de desmaio, mal-estar, fraqueza, cansaço excessivo, perda de fôlego, dores no peito, confusão ou problemas de memória (Veja Reações Adversas (9) ou Interações Medicamentosas (6)).

### **Gravidez: Uso com ribavirina ou alfapeguinterferona/ribavirina**

A ribavirina pode causar defeitos congênitos e/ou morte do feto exposto e os estudos em animais têm demonstrado que as interferonas possuem efeitos abortíferos [Ver *Contraindicações (4)*]. Deve-se tomar muito cuidado para evitar a gravidez em pacientes do sexo feminino e em parceiras de pacientes do sexo masculino. A terapia com a ribavirina não deve ser iniciada a não ser que se obtenha um teste de gravidez negativo imediatamente antes do início da terapia.

Quando o SOVALDI é utilizado em combinação com a ribavirina ou a alfapeguinterferona/ribavirina, as mulheres com potencial para engravidar e seus parceiros devem utilizar duas formas de contracepção efetiva durante o tratamento e por pelo menos 6 meses após o tratamento ter sido finalizado. Durante este período, devem-se realizar rotineiramente testes de gravidez mensais. Não existem dados de efetividade dos contraceptivos hormonais sistêmicos em mulheres utilizando o SOVALDI, portanto, devem-se utilizar dois métodos não hormonais de contracepção durante o tratamento com o SOVALDI e ribavirina concomitantemente [Ver *Contraindicações (4)* e *Uso em Populações Especiais (5)*]. Consulte também as informações de prescrição da ribavirina.

### **Uso com Indutores Potentes de P-gp**

Os medicamentos que são potentes indutores de P-gp no intestino (por exemplo, rifampicina, erva-de-São-João) podem diminuir de forma significativa as concentrações de sofosbuvir no plasma e podem levar a uma redução



do efeito terapêutico do SOVALDI. A rifampicina e a erva-de-São-João não devem ser utilizadas com o SOVALDI [Ver *Interações Medicamentosas (6)*].

### **Uso em Populações Especiais**

#### *Gravidez*

*Gravidez Categoria X: Uso com ribavirina ou alfapeguinterferona/ribavirina*

Deve-se tomar extremo cuidado para evitar a gravidez em pacientes do sexo feminino e parceiras de pacientes do sexo masculino ao utilizar esta combinação. As mulheres com potencial para engravidar e seus parceiros do sexo masculino não devem receber ribavirina, a não ser que estejam utilizando duas formas efetivas de contracepção durante o tratamento com a ribavirina e por 6 meses após o tratamento ter sido finalizado. Não há dados sobre a efetividade de contraceptivos hormonais sistêmicos em mulheres utilizando o SOVALDI. Portanto, deve-se utilizar dois métodos não hormonais de contracepção durante o tratamento com o SOVALDI e a ribavirina concomitante.

#### *Dados em Animais*

Foram demonstrados efeitos teratogênicos e/ou embriocidas significantes nas espécies animais que foram expostas à ribavirina e, portanto, a ribavirina é contraindicada para mulheres que estão grávidas e para os parceiros de mulheres que estão grávidas [Ver *Contraindicações (4)*, *Advertências e Precauções (5)* e a *Bula da ribavirina*]. As interferonas possuem efeitos abortíferos em animais e deve-se presumir que tenham potencial para causar aborto em humanos [Ver a *Bula da alfapeguinterferona*].

#### *Gravidez Categoria B: SOVALDI*

Não há estudos adequados e bem controlados com SOVALDI em mulheres grávidas.

#### *Dados em Animais*

Não se observou nenhum efeito sobre o desenvolvimento fetal em ratos e coelhos com as maiores doses que foram testadas. No rato e no coelho, a exposição AUC do metabólito circulante predominante GS-331007 aumentou ao longo da gestação de aproximadamente 5 a 10 vezes e 12 a 28 vezes a exposição em humanos na dose clínica recomendada, respectivamente.

**Uso durante a gestação: Os estudos em animais não revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. A prescrição deste medicamento depende da avaliação risco/benefício para a paciente.**

#### *Mulheres Lactantes*

Não se sabe se o SOVALDI e seus metabólitos estão presentes no leite humano materno. O metabólito predominante circulante GS-331007 foi o principal componente observado no leite de ratas lactantes, sem que houvesse efeito sobre os filhotes. Devido ao potencial para reações adversas do medicamento em crianças lactentes, deve-se tomar a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com os regimes contendo ribavirina, levando em conta a importância da terapia para a mãe. Ver também as informações de prescrição para a ribavirina.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação risco/benefício. Quando utilizado, pode ser necessária monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente.**

#### *Uso Pediátrico*

A segurança e a eficácia do SOVALDI em crianças menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

#### *Uso Geriátrico*

O SOVALDI foi administrado em 90 pacientes com idade de 65 anos ou mais. A segurança e as taxas de resposta observadas para os pacientes acima de 65 anos de idade foram similares à dos pacientes mais jovens ao longo dos grupos de tratamento. Não é necessário realizar nenhum ajuste da dose para pacientes geriátricos [Ver *Características Farmacológicas (3)*].

#### *Comprometimento Renal*

Não é necessário realizar nenhum ajuste da dose para os pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A segurança e a eficácia do SOVALDI não foram estabelecidas para os pacientes com insuficiência renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou para o estágio final de doença renal (EFDR) necessitando de hemodiálise. Não se pode fornecer nenhuma recomendação sobre a dose para os pacientes com insuficiência renal grave ou EFDR [Ver *Posologia (8)* e *Características Farmacológicas (3)*]. Consulte também as informações de prescrição da ribavirina e da alfapeguinterferona para os pacientes com CrCl <50 mL/min.

#### *Comprometimento Hepático*

Não é necessário realizar nenhum ajuste na dosagem do SOVALDI para os pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Classe A, B ou C de Child-Pugh). A segurança e a eficácia do SOVALDI não foram estabelecidas para os pacientes com cirrose descompensada [Ver *Características Farmacológicas (3)*]. Ver as informações de prescrição da alfapeguinterferona para verificar as contraindicações no caso de descompensação hepática.

#### *Pacientes coinfectados por HCV/HIV-1*

A segurança e a eficácia do SOVALDI foram avaliadas em 223 pacientes coinfectados por HCV/HIV-1 [Ver *Resultados de Eficácia (2)*]. Consulte Posologia e Modo de Usar (8) para verificar as recomendações de dosagem dos pacientes coinfectados por HCV/HIV-1. O perfil de segurança para os pacientes coinfectados por HCV/HIV-1 foi similar ao observado para os pacientes mono-infectados por HCV. Observou-se uma elevação da bilirrubina total (grau 3 e 4) em 30/32 (94%) dos pacientes recebendo atazanavir como parte do regime antirretroviral. Nenhum dos pacientes apresentou um aumento concomitante da transaminase. Entre os pacientes que não estavam utilizando o atazanavir, observou-se uma elevação da bilirrubina total de grau 3 ou 4 em 2 (1,5%) pacientes, o que foi similar à taxa observada com os pacientes mono-infectados com HCV recebendo SOVALDI + ribavirina em estudos de Fase 3 [Ver *Reações Adversas (9)*].

#### *Pacientes pós-transplante de fígado*

A segurança e a eficácia do SOVALDI não foram estabelecidas para os pacientes após o transplante de fígado.

#### *Pacientes com HCC com genótipo 5 ou 6 de infecção HCV*

Os dados disponíveis sobre os pacientes com infecção por HCV de genótipo 5 ou 6 são insuficientes para as recomendações de dosagem.

### **Capacidade de dirigir e operar máquinas**

SOVALDI possui pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Potencial para Interações Medicamentosas**

Após a administração por via oral do SOVALDI, o sofosbuvir é rapidamente convertido no metabólito circulante predominante GS-331007 que é responsável por mais de 90% da exposição sistêmica do material

relacionada ao medicamento, enquanto que o sofosbuvir inicial é responsável por aproximadamente 4% do material relacionado ao medicamento [Ver *Características Farmacológicas (3)*]. Nos estudos farmacológicos clínicos, tanto o sofosbuvir quanto o GS-331007 foram monitorados para fins de análise farmacocinética.

O sofosbuvir é o substrato do transportador de medicamento P-gp e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) enquanto que o GS-331007 não é. Os medicamentos que são potentes indutores de P-gp no intestino (por exemplo, a rifampicina ou a erva-de-São-João) podem reduzir a concentração de sofosbuvir no plasma, levando a uma redução do efeito terapêutico do SOVALDI e, por isto não devem ser utilizadas com o SOVALDI [Ver *Advertências e Precauções (5)*]. A administração concomitante de SOVALDI com medicamentos que inibem o P-gp e/ou o BCRP podem aumentar a concentração plasmática de sofosbuvir sem aumentar a concentração plasmática de GS-331007; correspondentemente, o SOVALDI pode ser administrado concomitantemente com inibidores de P-gp e/ou BCRP. O sofosbuvir e o GS-331007 não são inibidores de P-gp e BCRP e por isso não se espera que aumentem a exposição dos medicamentos que são substratos desses transportadores.

A via de ativação metabólica intracelular do sofosbuvir é mediada pela baixa afinidade geral e pelas vias de hidrolase de alta capacidade e de fosforilação de nucleotídeo, as quais são pouco prováveis de serem afetadas por medicamentos *concomitantes* [Ver *Características Farmacológicas (3)*].

### Interações Medicamentosas Potencialmente Significantes

As informações de interação medicamentosa do SOVALDI com potenciais medicamentos concomitantes se encontram resumidas na Tabela 14. As interações medicamentosas descritas se baseiam nas potenciais interações do medicamento que possam ocorrer com o SOVALDI. A tabela não inclui todos os elementos [Ver *Advertências e Precauções (5)* e *Características Farmacológicas (3)*].

**Tabela 14 Interações Medicamentosas Potencialmente Significativas: Pode-se Recomendar Alterações na Dose ou no Regime com Base nos Estudos de interação Medicamentosa ou Interação Prevista<sup>a</sup>**

<b>Classe do Medicamento Concomitante: Nome do Medicamento</b>	<b>Efeito sobre a Concentração<sup>b</sup></b>	<b>Comentário Clínico</b>
<b>Antiarrítmicos:</b> amiodarona	Efeito sobre as concentrações de amiodarona e sofosbuvir são desconhecidos.	A coadministração de amiodarona e SOVALDI em combinação com outro AAD pode resultar em bradicardia sintomática grave. O mecanismo deste efeito é desconhecido. A coadministração de amiodarona com SOVALDI em combinação com outro AAD não é recomendada; se a coadministração for necessária, monitoramento cardíaco é recomendado (Veja <i>Advertências e Precauções (5)</i> e <i>Reações Adversas (9)</i> ).
<b>Anticonvulsionantes:</b> carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	A administração concomitante de SOVALDI com a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou oxcarbazepina pode diminuir a concentração de sofosbuvir, levando a uma redução do efeito terapêutico do SOVALDI. A administração concomitante não é recomendada.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Espera-se que a administração concomitante de rifabutina ou rifapentina diminua a concentração de sofosbuvir, levando a uma redução do efeito terapêutico do SOVALDI. A administração concomitante não é recomendada. O SOVALDI não deve ser utilizado com o rifampicina, um potente indutor de P-gp [Ver <i>Advertências e Precauções (5)</i> ].
<b>Suplementos Fitoterápicos</b> Erva-de-São João	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	O SOVALDI não deve ser utilizado com a erva-de-São-João, um potente indutor de P-gp intestinal [Ver <i>Advertências e Precauções (5)</i> ].

<i>(Hypericum perforatum)</i>		
<b>Inibidores da HIV Protease</b> tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Espera-se que a administração concomitante de SOVALDI com o tipranavir/ritonavir diminua a concentração de sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico do SOVALDI. Não se recomenda a administração concomitante.

- a. Esta tabela não é exaustiva  
b. ↓ = diminuição

### Medicamentos sem Interações Clínicas Significativas com o SOVALDI

Além dos medicamentos incluídos na Tabela 14, a interação do SOVALDI e dos seguintes medicamentos foi avaliada em estudos clínicos e não é necessário realizar nenhum ajuste em nenhum dos medicamentos [Ver *Características Farmacológicas (3)*]: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, entricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolimo ou fumarato de tenofovir desoproxila.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de SOVALDI são brancos, na forma de cápsulas, revestidos, contendo 400 mg de sofosbuvir, decalcados de um lado com “GSI” e do outro com “7977”. Cada frasco contém 28 comprimidos, um dessecante com sílica gel, um rolo de poliéster e é fechado com uma tampa resistente a crianças.

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Dispensar apenas na embalagem original.

Não utilizar se o lacre estiver rompido ou quebrado ou faltando.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem. Após abertura do frasco, utilizar o medicamento em até 45 dias.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Dose recomendada em adultos

A dose recomendada de SOVALDI é de um comprimido de 400 mg, administrado por via oral, uma vez ao dia com ou sem alimentos [Ver *Características Farmacológicas (3)*].

O SOVALDI deve ser utilizado em combinação com a ribavirina ou em combinação com a alfapeguinterferona e a ribavirina para o tratamento da HCC em adultos. O regime recomendado e a duração do tratamento para terapia combinada com SOVALDI são fornecidos nas Tabela 15 e 16.

**Tabela 15 Regimes Recomendados e Duração do Tratamento para a Terapia Combinada com SOVALDI em Pacientes com monoinfecção por HCV**

<b>Monoinfecção por HCV</b>	<b>Tratamento anterior</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Duração</b>
-----------------------------	----------------------------	-------------------	----------------

Pacientes com HCC genótipo 1	Virgens de Tratamento	SOVALDI + alfapecuinterferona <sup>a</sup> + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Pacientes com HCC genótipo 2	Virgens de Tratamento e Experimentados	SOVALDI + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Pacientes com HCC genótipo 3	Virgens de Tratamento e Experimentados	SOVALDI + ribavirina <sup>b</sup>	24 semanas

a. Ver as informações de prescrição da alfapecuinterferona para a recomendação de dosagem para pacientes com HCC genótipo 1.

b. A dose de ribavirina se baseia no peso (<75 kg = 1000 mg e ≥75 kg = 1200 mg). A dose diária de ribavirina é administrada por via oral, em duas doses divididas, com alimentos. Os pacientes com insuficiência renal (CrCl ≤ 50 mL/min) necessitam de uma redução de dose da ribavirina; verificar as informações de prescrição da ribavirina.

**Tabela 16 Regimes recomendados e duração do tratamento para Terapia combinada com SOVALDI em pacientes com coinfeção por HCV/HIV-1**

Coinfeção por HCV/HIV-1	Tratamento anterior	Tratamento	Duração
Pacientes com HCC genótipo 1	Virgens de Tratamento	SOVALDI + ribavirina <sup>a</sup>	24 semanas
Pacientes com HCC genótipo 2	Virgens de Tratamento	SOVALDI + ribavirina <sup>a</sup>	12 semanas
	Experimentados	SOVALDI + ribavirina <sup>a</sup>	24 semanas
Pacientes com HCC genótipo 3	Virgens de Tratamento e Experimentados	SOVALDI + ribavirina <sup>a</sup>	24 semanas

a. A dose de ribavirina se baseia no peso (<75 kg = 1000 mg e ≥75 kg = 1200 mg). A dose diária de ribavirina é administrada por via oral, em duas doses divididas, com alimentos. Os pacientes com insuficiência renal (CrCl ≤ 50 mL/min) necessitam de uma redução de dose da ribavirina; verificar as informações de prescrição da ribavirina.

### Modificações da Dose

A redução da dose do SOVALDI não é recomendada.

#### Genótipo 1:

Se o paciente apresenta uma reação adversa séria potencialmente relacionada à alfapecuinterferona e/ou à ribavirina, a dose de alfapecuinterferona e/ou ribavirina deve ser reduzida ou descontinuada. Ver as informações de prescrição da alfapecuinterferona e da ribavirina para obter informações adicionais de como reduzir e/ou descontinuar a dose de alfapecuinterferona e/ou ribavirina.

#### Genótipo 2 e 3:

Se o paciente apresenta uma reação adversa séria potencialmente relacionada à ribavirina, a dose da ribavirina deve ser modificada ou descontinuada, se adequado, até que a reação adversa passe ou diminua de gravidade. A Tabela 17 fornece as diretrizes para as modificações e descontinuação da dose com base na concentração de hemoglobina e na condição cardíaca do paciente.

**Tabela 17 Diretriz para a Modificação de Dose da Ribavirina para a Administração Concomitante com SOVALDI**

Valores Laboratoriais	Reduzir a Dose de Ribavirina para 600 mg/dia <sup>a</sup> se:	Descontinuar a Ribavirina se: <sup>b</sup>
Hemoglobina em pacientes sem	<10 g/dL	<8,5 g/dL

doença cardíaca		
Hemoglobina em pacientes com histórico de doença cardíaca estável	Diminuição de $\geq 2$ g/dL na hemoglobina durante qualquer uma das 4 semanas do período de tratamento	<12 g/dL apesar de 4 semanas com a dose reduzida

- a. A dose diária de ribavirina é administrada por via oral em duas doses divididas juntamente com alimentos.
- b. Uma vez que a ribavirina tenha sido suspensa devido a alguma anormalidade laboratorial ou manifestação clínica, pode-se realizar uma tentativa de reiniciar a ribavirina a 600 mg ao dia e posteriormente aumentar a dose para 800 mg ao dia. No entanto, não se recomenda que a ribavirina seja elevada para a dose indicada originalmente (1000 mg a 1200 mg ao dia).

### **Descontinuação da Administração**

Se os outros agentes utilizados em combinação com o SOVALDI são descontinuados de forma permanente, o SOVALDI também deve ser descontinuado.

### **Insuficiência Renal Grave e Estágio Final de Doença Renal**

Não se pode dar nenhuma recomendação de dose para os pacientes com insuficiência renal grave (Taxa de Filtração Glomerular estimada (eGFR)  $<30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou com estágio final de doença renal (EFDR) devido às altas exposições (de até 20 vezes) do metabólito predominante do sofosbuvir [Ver *Advertências e Precauções - Uso em Populações Especiais (5) e Características Farmacológicas (3)*].

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Reações Adversas de Experiência com Estudos Clínicos**

O SOVALDI deve ser administrado com a ribavirina ou com a alfa peguinterferona/ribavirina. Veja as informações de prescrição da alfa peguinterferona e da ribavirina para obter uma descrição das reações adversas associadas ao seu uso.

Uma vez que os estudos clínicos são realizados dentro de condições altamente variáveis, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas de forma direta com as taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A avaliação de segurança do SOVALDI se baseia no agrupamento dos dados dos estudos clínicos de Fase 3 (tanto controlados quanto não controlados), incluindo 650 pacientes que receberam a terapia combinada de SOVALDI + ribavirina (RBV) por 12 semanas, 98 pacientes que receberam a terapia combinada de SOVALDI + ribavirina por 16 semanas, 250 pacientes que receberam a terapia combinada de SOVALDI + ribavirina por 24 semanas, 327 pacientes que receberam a terapia combinada de SOVALDI + alfa peguinterferona (Peg-IFN) alfa + ribavirina por 12 semanas, 243 pacientes que receberam a alfa peguinterferona + ribavirina por 24 semanas e 71 pacientes que receberam placebo (PBO) por 12 semanas.

A proporção de pacientes que descontinuou o tratamento de forma permanente devido aos efeitos adversos foi de 4% para os pacientes recebendo placebo, 1% para os pacientes recebendo SOVALDI + ribavirina por 12 semanas, <1% para os pacientes recebendo SOVALDI + ribavirina por 24 semanas, 11% para os pacientes recebendo alfa peguinterferona + ribavirina por 24 semanas e 2% para os pacientes recebendo SOVALDI + alfa peguinterferona + ribavirina por 12 semanas.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento que foram observados em  $\geq 15\%$  dos pacientes nos estudos clínicos estão fornecidos na Tabela 18. A tabulação lado a lado foi feita para simplificar a apresentação; não se deve realizar a comparação direta ao longo dos estudos devido às diferenças nos desenhos de estudo.

Os eventos adversos mais comuns ( $\geq 20\%$ ) para a terapia combinada de SOVALDI + ribavirina foram fadiga e cefaleia. Os eventos adversos mais comuns ( $\geq 20\%$ ) para a terapia combinada de SOVALDI + alfapeguinterferona + ribavirina foram a fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia.

**Tabela 18** Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (Todos os Graus) que foram Relatados em  $\geq 15\%$  dos Pacientes em Qualquer Braço de Tratamento

	Regimes sem Interferona			Regimes contendo Interferona	
	PBO <sup>a</sup> 12 semanas	SOVALDI + RBV <sup>b</sup> 12 semanas	SOVALDI + RBV <sup>b</sup> 24 semanas	Peg-INF alfa + RBV <sup>c</sup> 24 semanas	SOVALDI + Peg- INF alfa + RBV <sup>b</sup> 12 semanas
	N = 71	N = 650	N = 250	N = 243	N = 327
Fadiga	24%	38%	30%	55%	59%
Cefaleia	20%	24%	30%	44%	36%
Náusea	18%	22%	13%	29%	34%
Insônia	4%	15%	16%	29%	25%
Prurido	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Astenia	3%	6%	21%	3%	5%
Erupção cutânea	8%	8%	9%	18%	18%
Redução do apetite	10%	6%	6%	18%	18%
Calafrios	1%	2%	2%	18%	17%
Sintomas semelhantes à gripe (flu-like)	3%	3%	6%	18%	16%
Pirexia	0%	4%	4%	14%	18%
Diarreia	6%	9%	12%	17%	12%
Neutropenia	0%	<1%	<1%	12%	17%
Mialgia	0%	6%	9%	16%	14%
Irritabilidade	1%	10%	10%	16%	13%

a. Os pacientes receberam placebo.

b. Os pacientes receberam a ribavirina com base no peso (1000 mg ao dia se o peso é <75 kg ou 1200 mg ao dia se o peso é  $\geq 75$  kg).

c. Os pacientes receberam 800 mg de ribavirina ao dia, independente do peso.

Com exceção da anemia e da neutropenia, a maior parte dos eventos apresentados na Tabela 18 ocorreram com uma gravidade de grau 1 nos regimes contendo SOVALDI.

**Reações Adversas Menos Comuns Relatadas nos Estudos Clínicos (<1%):** As seguintes reações adversas ocorreram em <1% dos pacientes recebendo SOVALDI em um regime combinado em qualquer um dos estudos. Estes eventos foram incluídos devido à sua gravidade ou pela avaliação de uma potencial relação causal.

**Efeitos Hematológicos:** pancitopenia (em particular em pacientes recebendo a alfapeguinterferona).

**Distúrbios Psiquiátricos:** depressão grave (em particular em pacientes com histórico preexistente de doenças psiquiátricas), incluindo ideação suicida e suicídio.

#### Anormalidades Laboratoriais

As alterações nos parâmetros hematológicos selecionados estão descritos na Tabela 19. O apuramento lado a lado foi feito para simplificar a apresentação; não se deve realizar a comparação direta ao longo dos estudos devido às diferenças nos desenhos de estudo.

**Tabela 19** Porcentagem de Pacientes Relatando os Parâmetros Hematológicos Selecionados

	Regimes sem Interferona	Regimes contendo Interferona
--	-------------------------	------------------------------

Parâmetros Hematológicos	PBO <sup>a</sup>	SOVALDI + RBV <sup>b</sup>	SOVALDI + RBV <sup>b</sup>	Peg-INF alfa + RBV <sup>c</sup>	SOVALDI + Peg-INF alfa + RBV <sup>b</sup>
	12 semanas N = 71	12 semanas N = 647	24 semanas N = 250	24 semanas N = 242	12 semanas N = 327
Hemoglobina (g/dL)					
< 10	0	8%	6%	14%	23%
< 8,5	0	1%	< 1%	2%	2%
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)					
≥ 0,5 - < 0,75	1%	< 1%	0	12%	15%
< 0,5	0	<1%	0	2%	5%
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)					
≥ 25 - < 50	3%	< 1%	1%	7%	< 1%
< 25	0	0	0	0	0

a. Os pacientes receberam placebo.

b. Os pacientes receberam a ribavirina com base no peso (1000 mg ao dia se o peso é <75 kg ou 1200 mg ao dia se o peso é ≥ 75 kg).

c. Os pacientes receberam 800 mg de ribavirina ao dia, independente do peso.

### Elevações da Bilirrubina

A elevação da bilirrubina em mais de 2,5xULN não foi observada em nenhum paciente no grupo de 12 semanas de SOVALDI + alfapeguinterferona + ribavirina e em 1%, 3% e 3% dos pacientes nos grupos de 24 semanas de alfapeguinterferona + ribavirina, no de 12 semanas de SOVALDI + ribavirina e no de 24 semanas de SOVALDI + ribavirina, respectivamente. Os níveis de bilirrubina atingiram o pico durante as primeiras 1 a 2 semanas de tratamento e subsequentemente diminuíram e voltaram aos níveis basais na Semana 4 pós-tratamento. Estas elevações na bilirrubina não estavam associadas com as elevações das transaminases.

### Elevações da Creatina Quinase

A creatina quinase foi avaliada nos estudos FISSION e NEUTRINO. Observou-se uma elevação da creatina quinase isolada e assintomática maior ou igual a 10xULN em < 1%, 1% e 2% dos pacientes nos grupos de 24 semanas de alfapeguinterferona + ribavirina, no de 12 semanas de SOVALDI + alfapeguinterferona + ribavirina e no de 12 semanas de SOVALDI + ribavirina, respectivamente.

### Elevações da Lipase

Observou-se uma elevação da lipase isolada e assintomática maior que 3xULN em < 1%, 2%, 2% e 2% dos pacientes nos grupos de 12 semanas de SOVALDI + alfapeguinterferona + ribavirina, no de 12 semanas de SOVALDI + ribavirina, no de 24 semanas de SOVALDI + ribavirina e no de 24 semanas de alfapeguinterferona + ribavirina, respectivamente.

### Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após a aprovação do SOVALDI. Considerando que as reações pós-comercialização são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com segurança a frequência destes eventos ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao tratamento.

### Desordens Cardíacas

Bradycardia sintomática grave foi reportada em pacientes utilizando amiodarona que iniciaram o tratamento com SOVALDI em combinação com outro AAD (Veja Advertências e Precauções (5) e Interações Medicamentosas (6)).



**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

A maior dose documentada de sofosbuvir foi uma dose supraterapêutica única de 1200 mg de sofosbuvir administrada em 59 pacientes saudáveis. Nesse estudo, não se observou efeitos desagradáveis neste nível de dose e os eventos adversos foram similares em frequência e gravidade aos relatados nos grupos de tratamento com placebo e com 400 mg de sofosbuvir. Os efeitos de doses maiores não são conhecidos.

Não existe nenhum antídoto específico conhecido para uma superdose de SOVALDI. Caso ocorra uma superdose, o paciente deve ser monitorado em relação à evidência de toxicidade. O tratamento para a superdose com SOVALDI consiste em medidas de suporte gerais, incluindo o monitoramento de sinais vitais assim como a observação da situação clínica do paciente. Uma sessão de 4 horas de hemodiálise removeu 18% da dose administrada.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

## III - DIZERES LEGAIS

**Registro MS** – 1.0929.0001

**Farmacêutico responsável:** Uondercley C.M. dos Santos

CRF-SP 55761

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744

Fabricado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontário, Canadá

Importado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Estrada da Lagoinha, 501, bloco 2

Vargem Grande Paulista, SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – PROIBIDA A VENDA.



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/03/2015**

Histórico de Alterações da Bula

SOVALDI

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VSP)	Apresentações relacionadas
06/04/2015	NA	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	15/08/2014	0668790/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	30/03/2015	NA	VP/VSP	400 mg comprimidos
10/04/2015	NA	10451 – Medicamento Novo – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	Medicamento Novo – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento.	VP/VSP	400 mg comprimidos
17/07/2015	NA	10451 – Medicamento Novo – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2015	0588353/15-9	Medicamento Novo – Alteração menor de excipiente	03/07/2015	1 – Identificação do Medicamento - Composição 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP/VSP	400 mg comprimidos