Bula do Paciente

Sofosbuvir

Comprimido Revestido

400 mg

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

sofosbuvir
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Sofosbuvir é apresentado em frascos contendo 28 comprimidos revestidos e em embalagens contendo 35 ou 50 frascos com 28 comprimidos revestidos cada. Cada comprimido revestido contém 400 mg de sofosbuvir. Cada frasco contém um dessecante.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
Sofosbuvir..... 400 mg
Excipientes: dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, macrogol, óxido de ferro amarelo, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

- Sofosbuvir é um medicamento de prescrição utilizado com outros medicamentos antivirais para tratar a infecção por Hepatite C crônica (que dura um longo tempo) em adultos.
- Sofosbuvir não deve ser utilizado sozinho. Sofosbuvir deve ser utilizado com ribavirina ou em combinação com alfapeguinterferona para o tratamento da infecção pela Hepatite C crônica.

A eficácia de sofosbuvir foi estudada em pacientes com infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) genótipos 1, 2 ou 3, incluindo aqueles infectados concomitantemente com HIV-1 e HCV. O tipo e a duração do tratamento dependem do genótipo do vírus e também da população de pacientes. As respostas de tratamento variam com base no hospedeiro e fatores do vírus.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O sofosbuvir é um agente antiviral de ação direta contra o vírus da Hepatite C. O sofosbuvir é um inibidor da polimerase NS5B do vírus da Hepatite C, uma enzima essencial para a replicação do vírus. O sofosbuvir pode ser incorporado ao RNA do vírus da Hepatite C e agir inibindo a replicação do vírus.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Quando sofosbuvir é utilizado em combinação com a ribavirina ou a alfapeguinterferona/ribavirina, as contraindicações que são aplicáveis a estes medicamentos são também aplicáveis ao tratamento combinado. Veja a bula dos medicamentos ribavirina e alfapeguinterferona para verificar as contraindicações destes medicamentos.

O tratamento com sofosbuvir em combinação com ribavirina ou alfapeguinterferona/ribavirina é contraindicado em mulheres grávidas ou que podem ficar grávidas e para homens que pretendem engravidar suas parceiras.
O tratamento com sofosbuvir em combinação com ribavirina ou alfapeguinterferona/ribavirina pode causar problemas graves ao feto, e o risco ao feto é maior do que qualquer possível benefício ao paciente.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gravidez e Lactação
Sofosbuvir, em combinação com a ribavirina e a alfapeguinterferona e ribavirina, pode causar defeitos ou morte do feto. Se você está grávida ou sua parceira planeja engravidar, não tome estes medicamentos. Você ou seu parceiro sexual não devem engravidar durante o tratamento com sofosbuvir em combinação com ribavirina ou alfapeguinterferona e ribavirina, e após 6 meses de término do tratamento.

Mulheres e homens devem utilizar 2 formas efetivas de contracepção durante o tratamento e por 6 meses após o fim do tratamento com sofosbuvir e ribavirina ou em combinação com alfapeguinterferona e ribavirina. Fale com seu médico sobre formas de contracepção que podem ser utilizadas durante este período.

As mulheres devem realizar um teste de gravidez, que deve ser negativo, antes do início do tratamento com sofosbuvir em combinação com ribavirina ou com alfapeguinterferona e ribavirina, e repeti-lo mensalmente durante o tratamento, e por 6 meses após o fim do tratamento.

Se você ou sua parceira engravidar durante o tratamento ou 6 meses após o fim do tratamento, você deve parar de tomar sofosbuvir e ribavirina, ou sofosbuvir em combinação com alfapeguinterferona e ribavirina, e contar ao seu médico imediatamente.

Você não deve utilizar sofosbuvir sozinho. Sofosbuvir deve ser utilizado junto com a ribavirina ou em combinação com a alfapeguinterferona e ribavirina para o tratamento da infecção crônica pela Hepatite C.

Não se sabe se sofosbuvir e seus metabólitos estão presentes no leite humano.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico.

Durante o período do aleitamento materno ou doação de leite humano, só utilize medicamentos com o conhecimento do seu médico, pois alguns medicamentos podem ser excretados no leite humano, causando reações indesejáveis ao bebê.

Reativação do vírus da Hepatite B em pacientes coinfectados com VHC e VHB
Casos de reativação do vírus da Hepatite B (VHB) foram reportados em pacientes coinfectados com VHC/VHB que estão ou completaram o tratamento com antiviral de ação direta contra o VHC, e que não estão recebendo terapia antiviral para VHB. Alguns casos resultaram em hepatite fulminante, falha hepática ou morte. Foram reportados casos em pacientes que são HbsAg positivo e também em pacientes com evidência sorológica de resolução da infecção pelo VHB (exemplo HbsAg negativo e anti-HBc positivo). A reativação do VHB também foi reportada em pacientes que receberam certos imunossupressores ou agentes quimioterápicos; o risco de reativação associado ao tratamento com antivirais de ação direta contra o VHC pode ser aumentado nestes pacientes.

A reativação é caracterizada como um aumento abrupto na replicação do VHB e manifestada com um rápido aumento do nível sérico de DNA VHB. Em pacientes com infecção de VHB resolvida, pode ocorrer o reaparecimento de HbsAg. A reativação da replicação do VHB pode ser acompanhada de hepatite, como por exemplo, aumento nos níveis de aminotransferase e, em casos graves pode ocorrer aumento dos níveis de bilirrubina, falha hepática, e morte.

Todos os pacientes devem fazer teste para evidência de infecção pelo VHB atual ou anterior através das dosagens de HbsAg e anti-HBc, antes de iniciar o tratamento com sofosbuvir. Pacientes com evidência sorológica para infecção pelo VHB devem ser monitorados para sinais clínicos e laboratoriais de hepatite ou reativação do VHB durante o tratamento com sofosbuvir e durante o monitoramento pós-tratamento. Iniciar o monitoramento apropriado para pacientes com infecção pelo VHB como indicado clinicamente.

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 significante as concentrações de sofosbuvir no plasma e podem levar a uma

redução do efeito terapêutico do sofosbuvir. A rifampicina e a erva-de-São-João não devem ser utilizadas com o sofosbuvir.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As informações de interação medicamentosa do sofosbuvir com potenciais medicamentos concomitantes se encontram resumidas na Tabela 1. As interações medicamentosas descritas baseiam-se nas potenciais interações do medicamento que possam ocorrer com o sofosbuvir, mas podem ocorrer outras interações não listadas nesta tabela.

Tabela 1. Interações Medicamentosas Potencialmente Significativas: pode-se recomendar alterações na dose ou no regime com base nos Estudos de Interação Medicamentosa ou Interação Prevista [a]

Classe do Medicamento Concomitante: Nome do Medicamento	Efeitos sobre a Concentração [b]	Comentário Clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	O efeito sobre as concentrações de amiodarona e de sofosbuvir é desconhecido.	A coadministração de amiodarona e sofosbuvir em combinação com outro AAD (antiviral de ação direta) pode resultar em bradicardia sintomática grave (diminuição da frequência cardíaca). O mecanismo deste efeito é desconhecido. A coadministração de amiodarona com sofosbuvir em combinação com outro AAD não é recomendada: se a coadministração for necessária, monitoramento cardíaco é recomendado.
Anticonvulsionantes: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 [c]	A administração concomitante de sofosbuvir com a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou oxcarbazepina pode diminuir a concentração de sofosbuvir, o que pode levar a uma redução do efeito terapêutico do sofosbuvir. A administração concomitante não é recomendada.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 [c]	Espera-se que a administração concomitante de rifabutina ou rifapentina diminua a concentração de sofosbuvir, levando a uma redução do efeito terapêutico do sofosbuvir. A administração concomitante não é recomendada. O sofosbuvir não deve ser utilizado com a rifampicina, um potente indutor de P-gp.
Suplementos Fitoterápicos Erva-de-São João *(Hypericum perforatum)*	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 [c]	O sofosbuvir não deve ser utilizado com a erva-de-São-João, um potente indutor de P-gp intestinal.
Inibidores da HIV Protease tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 [c]	Espera-se que a administração concomitante de sofosbuvir com o tipranavir/ritonavir diminua a concentração de sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico do sofosbuvir. Não se recomenda a administração concomitante.

[a]. Esta tabela não é exaustiva.
[b]. ↓ = diminuição, ↔ = sem efeito.
[c]. Principal metabólito inativo.

Medicamentos sem Interações Clínicas Significativas com o sofosbuvir

Além dos medicamentos incluídos na Tabela 1, a interação do sofosbuvir e dos seguintes medicamentos foi avaliada em estudos clínicos e não houve efeitos significantes sobre a quantidade de sofosbuvir no sangue. Portanto, não é necessário realizar nenhum ajuste de dose para o sofosbuvir quando tomado junto com: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, entricitabina, metadona, raltegravir, rilpivirina, tacrolimo (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**: Outras formas de interação) ou fumarato de tenofovir desoproxila.

Outras formas de interação

A melhora da função hepática como resultado do tratamento do vírus da Hepatite C com antivirais de ação direta pode requerer a monitorização de parâmetros laboratoriais relevantes em pacientes suscetíveis (por exemplo, Razão Normalizada Internacional (RNI) em pacientes que tomam antagonistas da vitamina K, níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos). Medicamentos concomitantes que são significativamente afetados por alterações na função hepática (por exemplo, inibidores da calcineurina) podem requerer monitoramento ou modificação da dose para assegurar eficácia continuada.

Uso Pediátrico (em crianças)
A segurança e a eficácia de sofosbuvir em crianças menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico (em idosos)
O sofosbuvir 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 idosos.

Pacientes coinfectados pelos vírus da hepatite C e pelo vírus da AIDS
A segurança e eficácia de sofosbuvir foram estudadas em 223 pacientes coinfectados pelos vírus da hepatite C e da AIDS. A segurança do medicamento nestes pacientes foi similar à observada em pacientes infectados somente pelo vírus da hepatite C.

Pacientes pós-transplante de fígado
A segurança e a eficácia do sofosbuvir não foram estabelecidas em pacientes que passaram por transplante do fígado.

Insuficiência Renal
Nenhum ajuste de dose do sofosbuvir é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A segurança e eficácia de sofosbuvir não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal grave (eGRF <30 mL/min/1,73m^2) ou em estágio final de doença renal (EFDR), necessitando de hemodiálise. Nenhuma recomendação de dosagem pode ser dada para pacientes com insuficiência renal grave ou EFDR. Veja também a bula de ribavirina e alfapeguinterferona para pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática
Nenhum ajuste de dose de sofosbuvir é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh Classe A, B ou C). A segurança e eficácia de sofosbuvir não foram estabelecidas em pacientes com cirrose descompensada. Veja também a informação para prescrição da alfapeguinterferona para verificar a contraindicação para descompensação hepática.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de qualquer outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa. **Após abertura do frasco, utilizar o medicamento em até 30 dias**.

Número de lote, datas de fabricação e de validade: vide embalagem.
Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de sofosbuvir são revestidos, amarelos, oblongos (alongados), lisos e contêm 400 mg de sofosbuvir. Cada frasco contém 28 comprimidos revestidos, um dessecante e é fechado com uma tampa com trava de segurança para crianças.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Exame prévio para iniciar a terapia:
Todos os pacientes devem fazer exames para evidência de infecção pelo VHB anterior ou atual através da dosagem de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e anti-HBc antes de iniciar o tratamento com sofosbuvir (veja item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

A dose recomendada de sofosbuvir é de um comprimido de 400 mg, por via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. TOME UM COMPRIMIDO POR DIA.

Sofosbuvir deve ser utilizado em combinação com a ribavirina ou em combinação com a alfapeguinterferona, para o tratamento da hepatite C crônica (HCC) em adultos. O regime recomendado e a duração do tratamento da terapia combinada de sofosbuvir estão apresentados nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Regimes Recomendados e Duração do Tratamento para a Terapia Combinada com sofosbuvir em Pacientes com Monoinfecção por HCV

Monoinfecção por HCV	Tratamento anterior	Tratamento	Duração
Pacientes com HCC genótipo 1	Virgens de Tratamento	sofosbuvir + alfapeguinterferona [a] + ribavirina [b]	12 semanas
Pacientes com HCC genótipo 2	Virgens de Tratamento e Experimentados	sofosbuvir + ribavirina [b]	12 semanas
Pacientes com HCC genótipo 3	Virgens de Tratamento e Experimentados	sofosbuvir + ribavirina [b]	24 semanas

[a]. Ver as informações de prescrição da alfapeguinterferona 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 3. Regimes Recomendados e Duração do Tratamento para a Terapia Combinada com sofosbuvir em Pacientes com Coinfecção por HCV/HIV-1

Coinfecção por HCV/HIV-1	Tratamento anterior	Tratamento	Duração
Pacientes com HCC genótipo 1	Virgens de Tratamento	sofosbuvir + ribavirina [a]	24 semanas
Pacientes com HCC genótipo 2	Virgens de Tratamento	sofosbuvir + ribavirina [a]	12 semanas
	Experimentados	sofosbuvir + ribavirina [a]	24 semanas
Pacientes com HCC genótipo 3	Virgens de Tratamento e Experimentados	sofosbuvir + ribavirina [a]	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 sofosbuvir não é recomendada.

Genótipo 1:

Se o paciente apresenta uma reação adversa séria potencialmente relacionada à alfapeguinterferona e/ou à ribavirina, a dose de alfapeguinterferona e/ou ribavirina deve ser reduzida ou descontinuada. Ver as informações de prescrição da alfapeguinterferona e da ribavirina para obter informações adicionais de como reduzir e/ou descontinuar a dose de alfapeguinterferona 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 4 fornece as diretrizes para as modificações e descontinuação da dose com base na concentração de hemoglobina e na condição cardíaca do paciente.

Tabela 4. Diretriz para a Modificação de Dose da Ribavirina para a Administração Concomitante com sofosbuvir

Valores Laboratoriais	Reduzir a Dose de Ribavirina para 600 mg/dia [a] se:	Descontinuar a Ribavirina se: [b]
Hemoglobina em pacientes sem doença cardíaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Hemoglobina em pacientes com histórico de doença cardíaca estável	Diminuição de ≥ 2g/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 sofosbuvir são descontinuados de forma permanente, o sofosbuvir também deve ser descontinuado.

Insuficiência Renal Grave e Estágio Final de Doença Renal
Não se pode dar nenhuma recomendação de dose de sofosbuvir para os pacientes com insuficiência renal grave (Taxa de Filtração Glomerular estimada (eGFR) <30 mL/min/1,73^2) ou com estágio final de doença renal (EFDR) devido às altas exposições do metabólito predominante do sofosbuvir.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer uma dose de sofosbuvir, fale com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações Adversas de Experiência com Estudos Clínicos
O sofosbuvir deve ser administrado com a ribavirina ou com o alfapeguinterferona/ribavirina. Veja as informações de prescrição da alfapeguinterferona 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 sofosbuvir baseia-se no agrupamento dos dados dos estudos clínicos de Fase 3 (tanto controlados quanto não controlados), incluindo 650 pacientes que receberam a terapia combinada de sofosbuvir + ribavirina (RBV) por 12 semanas, 98 pacientes que receberam a terapia combinada de sofosbuvir + ribavirina por 16 semanas, 250 pacientes que receberam a terapia combinada de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas, 327 pacientes que receberam a terapia combinada de sofosbuvir + alfapeguinterferona (Peg-IFN) alfa + ribavirina por 12 semanas, 243 pacientes que receberam alfapeguinterferona + 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 sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas, <1% para os pacientes recebendo sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas, 11% para os pacientes recebendo alfapeguinterferona + ribavirina por 24 semanas e 2% para os pacientes recebendo sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina por 12 semanas.

Os eventos adversos relacionados do tratamento que foram observados em ≥15% dos pacientes nos estudos clínicos estão fornecidos na Tabela 5. 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 (≥20%) para a terapia combinada de sofosbuvir + ribavirina foram fadiga e cefaleia. Os eventos adversos mais comuns (≥20%) para a terapia combinada de sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina foram a fadiga, cefaleia, náusea, insônia e anemia.

Tabela 5. Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (Todos os Graus) que foram Relatados em ≥15% dos Pacientes em Qualquer Braço de Tratamento

	Regimes sem Interferona			**Regimes contendo Interferona**	
	PBO [a] 12 semanas	**sofosbuvir + RBV [b] 12 semanas**	**sofosbuvir + RBV [b] 24 semanas**	**Peg-INF alfa + RBV [c] 24 semanas**	**sofosbuvir + Peg-INF alfa + RBV [b] 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 ≥ 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 5 ocorreram com uma gravidade de grau 1 nos regimes contendo sofosbuvir.

Reações Adversas Menos Comuns Relatadas nos Estudos Clínicos (<1%): As seguintes reações adversas ocorreram em <1% dos pacientes recebendo sofosbuvir 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 descritas na Tabela 6. 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 6. Porcentagem de Pacientes Relatando os Parâmetros Hematológicos Selecionados

Parâmetros Hematológicos	Regimes sem Interferona			Regimes contendo Interferona	
	PBO [a] 12 semanas	sofosbuvir + RBV [b] 12 semanas	sofosbuvir + RBV [b] 24 semanas	Peg-INF alfa + RBV [c] 24 semanas	sofosbuvir + Peg-INF alfa + RBV [b] 12 semanas
	N = 71	N = 647	N = 250	N = 242	N = 327
Hemoglobina (g/dL)					
< 10	0	8%	6%	14%	23%
< 8,5	0	1%	< 1%	2%	2%
Neutrófilos (x 10^9/L)					
≥ 0,5 - < 0,75	1%	< 1%	0	12%	15%
< 0,5	0	< 1%	0	2%	5%
Plaquetas (x 10^9/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 2,5 x ULN não foi observada em nenhum paciente no grupo de 12 semanas de sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina e em 1%, 3% e 3% dos pacientes nos grupos de 24 semanas de alfapeguinterferona + ribavarina, no de 12 semanas de sofosbuvir + ribavirina e no de 24 semanas de sofosbuvir + 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 10 x ULN em <1%, 1%, e 2% dos pacientes nos grupos de 24 semanas de alfapeguinterferona + ribavirina, no de 12 semanas de sofosbuvir + alfapeguinterferona + ribavirina e no de 12 semanas de sofosbuvir + ribavirina, respectivamente.

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

Experiência Pós-Comercialização
As seguintes reações adversas foram identificadas no uso após a aprovação do sofosbuvir. 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
Bradicardia sintomática grave foi reportada em pacientes utilizando amiodarona que iniciaram o tratamento com sofosbuvir em combinação com outro AAD (antiviral de ação direta).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A maior dose documentada de sofosbuvir foi uma dose única de 1200 mg de sofosbuvir administrada em 59 pacientes sadios. 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 sofosbuvir. Caso ocorra uma superdose, o paciente deve ser monitorado em relação à evidência de toxicidade. O tratamento para a superdose com sofosbuvir 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1524.0005

Registrado por:
Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.
Av. Dr. Chucri Zaidan, n° 1.240
São Paulo - SP
CNPJ n° 53.359.824/0001-19

Produzido por:
Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

Taboão da Serra - SP

0800 892 2166
sac@blanver.com.br

Venda sob prescrição
ou
Uso sob prescrição - Venda proibida ao comércio

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/09/2024.

BU_01

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/10/2026	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Composição 4. O que devo saberes antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? Dizeres Legais 5. Advertências e precauções	VP/VPS	400 MG COM VER CTFR PLAS OPC X 28 400 MG COM VER CX 50 FR PLAS OPC X 28
17/11/2021	4553205211	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	XX/09/2021	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Dizeres legais	VP	400 MG COM VER CTFR PLAS OPC X 28 400 MG COM VER CX 50 FR PLAS OPC X 28
02/03/2020	0633570/20-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2020	0633570/20-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2020	4. O que devo saberes antes de usar este medicamento? Dizeres legais	VP	400 MG COM VER CTFR PLAS OPC X 28 400 MG COM VER CX 50 FR PLAS OPC X 28
							6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/03/2019	0227090/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/03/2019	0227090/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/03/2019	6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres legais	VP/VPS	400 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 28 400 MG COM VER CX 50 FR PLAS OPC X 28
22/06/2018	0501284/18-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.