



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11533-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-005814-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005814-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PROBIRASE / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, SOFOSBUVIR 400 mg, aprobada por Certificado N° 57.811.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PROBIRASE / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, SOFOSBUVIR 400 mg, el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2017-21021232-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.811 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005814-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.13 10:33:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledé
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.13 10:34:02 -0300

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE
SECUNDARIO**

**PROBIRASE®
SOFOSBUVIR 400 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sofosbuvir 400 mg

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de Magnesio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micronizada, óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACION

Estuche con 2 blisters de 14 comprimidos recubiertos cada uno.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

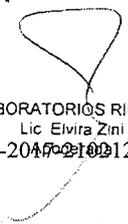
**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57811**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

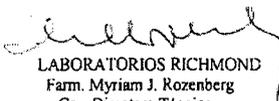

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myniam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
IF-2047-2-1001232-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO

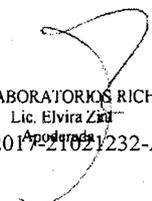
PROBIRASE®
SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos

Todos los blisters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

1



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zaid
IF-2017-21021232-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21021232-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: rótulos 5814-17-1 Certif 57.811

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.19 18:27:53 -03'00'

Anaía Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.19 18:27:54 -03'00'



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

PROYECTO DE PROSPECTO

PROBIRASE®
SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

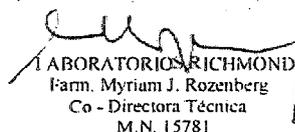
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sofosbuvir	400,00 mg
Manitol	360,00 mg
Celulosa microcristalina PH 102	356,00 mg
Croscarmelosa Sódica	60,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	6,00 mg
Estearato de magnesio	18,00 mg
Hipromelosa 2910/5	11,7 mg
Polietilenglicol 8000	3,24 mg
Talco	14,40 mg
Dióxido de Titanio	0,576 mg
Lactosa Monohidrato Micronizada	5,796 mg
Óxido de hierro amarillo	0,288 mg

ADVERTENCIA: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS CON VHC Y VHB

Examine a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) actual o anterior antes al inicio del tratamiento con Sofosbuvir. Se ha informado la reactivación del VHB en pacientes coinfectados por VHC / VHB que estaban sometidos o habían completado el tratamiento con antivirales de acción directa contra VHC y no estaban recibiendo terapia antiviral contra VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se recomienda monitorear pacientes coinfectados con VHC / HBV para la reactivación de la hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Inicie el tratamiento apropiado para la infección por el VHB según la clínica del paciente.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

1

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Enira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

ACCION TERAPÉUTICA

Antiviral de acción directa
Código ATC: J05AX15

INDICACIONES

Pacientes Adultos:

Sofosbuvir está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) como componente de un régimen combinado de tratamiento antiviral:

- Infección por genotipo 1 ó 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada para uso en combinación con Interferón pegilado y Ribavirina
- Infección por genotipo 2 ó 3 sin cirrosis o cirrosis compensada para uso en combinación con Ribavirina.

Pacientes pediátricos:

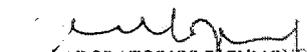
Sofosbuvir está indicado para el tratamiento de la infección crónica del genotipo 2 o 3 del VHC en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores o que pesen al menos 35 kg sin cirrosis o con cirrosis compensada para uso en combinación con Ribavirina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un agente antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C.

Sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa NS5B, ARN - dependiente, del VHC que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un nucleótido profármaco que sufre metabolismo intracelular para formar el análogo farmacológicamente activo de uridina trifosfato (GS-461203), el cual puede ser incorporado al ARN del HCV por la Polimerasa NS5B y actúa como un terminador de cadena. En un ensayo bioquímico, GS-461203 inhibió la actividad polimerasa de la NS5B recombinante del genotipo 1b, 2a, 3a y 4a con valores de IC₅₀ que van desde 0,7 a 2,6 micromolar. GS-461203 no es un inhibidor de las ADN y ARN polimerasas humanas, ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N 15781

2

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Aptoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

En un estudio clínico se observó que a dosis tres veces mayor a la dosis recomendada, Sofosbuvir no produce una prolongación del intervalo QTc con relevancia clínica.

Actividad antiviral

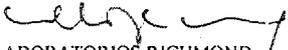
En los ensayos de replicación de VCH, los valores de CE₅₀ de Sofosbuvir enfrentado a replicones de larga duración del genotipo 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y replicones quiméricos 1b que codifican a la NS5B del genotipo 2b, 5a o 6a varían desde 0,014 hasta 0,11 micromolar. La media de los valores de CE₅₀ de Sofosbuvir enfrentado a replicones quiméricos que codifican secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de 0,062 micromolar para el genotipo 1a, 0,102 micromolar para el genotipo 1b, 0,029 micromolar para el genotipo 2 y 0,081 micromolar para el genotipo 3a. En ensayos de infección viral, los valores de CE₅₀ de Sofosbuvir enfrentado a los genotipos 1a y 2a fueron 0,03 y 0,02 micromolar, respectivamente. La presencia de un 40% de suero humano no tuvo efecto en la actividad anti-VCH de Sofosbuvir. La evaluación de Sofosbuvir en combinación con el interferón alfa o Ribavirina no mostró efectos antagónicos en la reducción de los niveles de ARN VHC en las células replicón.

Resistencia en cultivos celulares

Se han seleccionado en cultivos celulares replicones del VHC con susceptibilidad reducida a Sofosbuvir para múltiples genotipos incluyendo 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida a Sofosbuvir se ha asociado con la sustitución primaria S282T de la NS5B en todos los genotipos de los replicones examinados. Una sustitución M289L se desarrolló junto con la sustitución S282T en los replicones de genotipo 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida de la sustitución S282T en replicones de 8 genotipos confirió una reducción en la susceptibilidad a Sofosbuvir de 2 a 18 veces y una reducción en la capacidad de replicación viral de un 89% a un 99%, en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En ensayos bioquímicos, la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresa la sustitución S282T, demostró una reducción en la susceptibilidad al GS-461203 en comparación con los respectivos tipos silvestres.

Resistencia cruzada

Los replicones de VCH que expresan la sustitución S282T asociada a la resistencia a Sofosbuvir fueron susceptibles a los inhibidores NS5A y a la Ribavirina. Los replicones de VCH que expresan las sustituciones T390I y F415Y asociadas a la Ribavirina fueron susceptibles a Sofosbuvir. Sofosbuvir fue un agonista activo enfrentado a los replicones de VCH con inhibidores de la


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Herrera Zini
Apolesada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

proteasa NS3/4A, inhibidores no nucleósidos de la NS5B y variantes resistentes al inhibidor NS5A.

Farmacocinética

Absorción

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del Sofosbuvir y del metabolito circulante predominante GS-331007 en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Luego de la administración oral de Sofosbuvir, éste fue absorbido observándose un pico de la concentración plasmática aproximadamente a las 0,5 - 2 horas después de la dosis, independientemente del nivel de dosis. El pico de la concentración plasmática de GS-331007 fue observado entre las 2 y 4 horas después de la dosis. En base al análisis farmacocinético en una población de sujetos infectados con el genotipo 1 al 6 del VCH coadministrados con Ribavirina (con o sin interferón pegilado), el AUC₀₋₂₄ promedio en el estado estacionario fue de 969 ng•h/ml para Sofosbuvir, y de 6.790 ng•h/ml para GS-331007, respectivamente. En comparación con los sujetos sanos que recibieron únicamente Sofosbuvir, el AUC₀₋₂₄ de Sofosbuvir fue un 60% mayor y el AUC₀₋₂₄ del GS-331007 fue un 39% menor, respectivamente, en sujetos infectados con el VHC. Los AUC de Sofosbuvir y GS-331007 son aproximadamente proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 200 mg a 1200 mg.

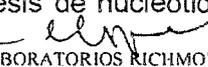
En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de Sofosbuvir junto con una comida estandarizada de alto contenido graso no afectó sustancialmente la C_{máx} o el AUC_{0-inf}. En presencia de una comida de alto contenido graso la exposición a GS-331007 no fue alterada. Por lo tanto, Sofosbuvir puede ser administrado independientemente de las comidas.

Distribución

Sofosbuvir se une aproximadamente al 61-65% de las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 1 µg/ml a 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas es mínima en el plasma humano.

Metabolismo

Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el análogo nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-461203. La ruta de activación metabólica implica la hidrólisis secuencial del grupo éster carboxílico catalizado por la catepsina A humana (CatA) o la carboxilesterasa 1 (CES1) y la escisión del fosforamido por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación da a lugar a la


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

4

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad anti-VHC *in vitro*.

Tras una dosis oral única de 400 mg de Sofosbuvir, el GS-331007 y el Sofosbuvir representaron aproximadamente el 4% y más del 90% de la exposición sistémica relacionada con el fármaco (suma del AUC ajustada por el peso molecular de Sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente.

Eliminación

Tras una dosis oral única de 400 mg de [¹⁴C]-Sofosbuvir, la recuperación total promedio de la dosis fue superior al 92%, consistiendo en una recuperación de aproximadamente el 80%, 14%, y 2,5% en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de Sofosbuvir recuperada en orina fue GS-331007 (78%) mientras que el 3,5% se recuperó en forma de Sofosbuvir.

Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de GS-331007. El promedio de las vidas medias de Sofosbuvir y GS-331007 fue 0,4 y 27 horas, respectivamente.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Análisis previos a la iniciación de la terapia

Antes de iniciar el tratamiento con Sofosbuvir contra la hepatitis B, se debe analizar los pacientes en busca de evidencia de infección por el virus de la hepatitis B actual o anterior mediante el dosaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo core de la hepatitis B (anti-HBc).

Dosis recomendada

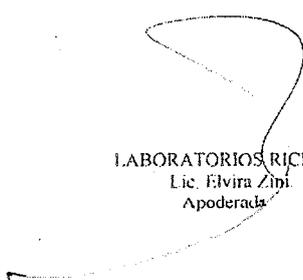
La dosis recomendada de Sofosbuvir es de un comprimido recubierto de 400 mg, oral, una vez al día con o sin comidas.

Sofosbuvir debe ser administrado en combinación con Ribavirina o en combinación con Interferón pegilado y Ribavirina para el tratamiento de VHC. El régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada de Sofosbuvir están indicados en la Tabla 1.

Para pacientes coinfectados con VCH/VIH-1, deben seguirse las recomendaciones de dosaje de la Tabla 1.


LABORATORIOS RICHMOND
Fann, Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

5


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Tabla 1. Regímenes recomendados de tratamiento y duración Para pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3 y 4

	Población de pacientes	Régimen de tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4	Tratamiento naïve sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Peginterferon alfa ^a + Ribavirina ^b	12 semanas
Genotipo 2	Tratamiento naïve y tratamiento previo ^c sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Ribavirina ^b	12 semanas
Genotipo 3	Tratamiento naïve y tratamiento previo ^c sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Ribavirina ^b	24 semanas

a. Consulte la dosis recomendada para pacientes con el genotipo 1 o 4 de VCH en la información de prescripción de Peginterferón alfa.

b. La dosis de Ribavirina se administra en función del peso (< 75 kg = 1000 mg, e ≥ 75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de Ribavirina es administrada oralmente en dos dosis divididas con la comida. Los pacientes con insuficiencia renal (CrCl igual o menor a 50ml / min) requieren una reducción de la dosis de Ribavirina; consulte la información de prescripción de Ribavirina.

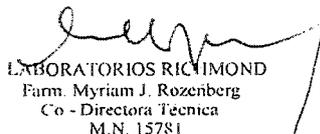
c. Pacientes con tratamiento previo en el que falló el régimen basado en Interferón con o sin Ribavirina.

Pacientes con el genotipo 1 de VHC que no son aptos para recibir un régimen basado en Interferón

Sofosbuvir en combinación con Ribavirina por 24 semanas puede ser considerado como una opción terapéutica para pacientes con infección por el genotipo 1, quienes no son aptos para recibir un régimen basado en Interferón. La decisión del tratamiento debe ser guiada por una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales para cada paciente.

Pacientes con carcinoma hepatocelular esperando el trasplante hepático

Administrar Sofosbuvir en combinación con Ribavirina por un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante hepático, según lo que ocurra primero, para evitar la reinfección por VHC post - trasplante


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

6

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Ivira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores o con un peso mínimo de 35 kg

La dosis recomendada de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad o más o con un peso mínimo de 35 kg es un comprimido de 400 mg tomada oralmente una vez al día con o sin alimentos en combinación con Ribavirina.

El régimen de tratamiento y duración recomendados para la terapia de combinación con Sofosbuvir se proporciona en la Tabla 2. La Tabla 3 proporciona la dosis de Ribavirina basada en peso cuando se usa en combinación con Sofosbuvir para pacientes pediátricos. Para pacientes con coinfección por VHC/VIH-1, siga las recomendaciones de dosificación en la Tabla 2 y Tabla 3.

Tabla 2: Recomendación de tratamiento y duración en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores o pacientes con un peso mínimo de 35 kg.

	Población de pacientes	Régimen de tratamiento	Duración
Genotipo 2	Tratamiento naïve y tratamiento previo ^a sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Ribavirina ^b	12 semanas
Genotipo 3	Tratamiento naïve y tratamiento previo ^a sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + Ribavirina ^b	24 semanas

- a. Pacientes con tratamiento previo en el que falló el régimen basado en Interferón con o sin Ribavirina.
b. Ver en la Tabla 3 las recomendaciones de la dosis de Ribavirina basado en el peso.

Tabla 3: Recomendación de dosis de Ribavirina en combinación con Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores o pacientes con un peso mínimo de 35 kg.

Peso corporal (kg)	Dosis de Ribavirina diaria ^a
Menos de 47	15 mg/kg/día
47 - 49	600 mg/kg/día
50 - 65	800mg/kg/día
66 - 80	1000 mg/kg/día
Mayor a 80	1200 mg/kg/día

^a La dosis diaria de Ribavirina es basada en el peso y dividida en dos dosis administrada vía oral con alimentos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

7

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Pacientes con infección de HCV genotipo 5 o 6

La información disponible en sujetos infectados con el genotipo 5 o 6 de VCH es insuficiente para establecer una dosis recomendada.

Modificación de la Dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sofosbuvir.

Si un paciente presenta una reacción adversa seria potencialmente relacionada con el peginterferón alfa y/o la Ribavirina, la dosis de peginterferon alfa y/o Ribavirina debe ser reducida o discontinuada, en caso de ser apropiado, hasta que la reacción adversa disminuya o decrezca en severidad.

Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y Ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o discontinuar la dosis de peginterferon alfa y/o Ribavirina.

Discontinuación de la dosis

Si los otros agentes usados en combinación con Sofosbuvir están permanentemente discontinuados, Sofosbuvir también debe ser discontinuado.

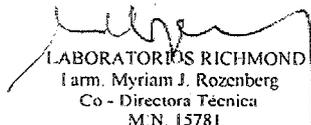
Insuficiencia renal severa y enfermedad renal terminal

No se puede establecer una dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular estimada, TFGe menor 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) debido a exposiciones superiores (mayores a 20 veces) al metabolito predominante de Sofosbuvir.

CONTRAINDICACIONES

Cuando se utiliza Sofosbuvir en combinación con Ribavirina o peginterferón alfa/Ribavirina, las contraindicaciones indicadas para estos agentes son aplicables a las terapias combinadas.

Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y Ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

8


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

ADVERTENCIAS

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB

Se ha notificado la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados por los virus VHC/VHB que estaban en tratamiento con antivirales de acción directa del VHC o lo habían completado y que no estaban recibiendo tratamiento antiviral contra VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han notificado casos en pacientes con HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección resuelta por VHB (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo). También se ha informado la reactivación del virus VHB en pacientes que reciben ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; En estos pacientes puede aumentar el riesgo de reactivación del VHB asociado con el tratamiento con antivirales de acción directa del virus VHC.

La reactivación del VHB se caracteriza por un aumento abrupto de la replicación del VHB que se manifiesta como un rápido aumento del nivel sérico del ADN del VHB. En pacientes con infección por VHB resuelta, puede ocurrir la reaparición de HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede ir acompañada de hepatitis, es decir, aumenta los niveles de aminotransferasa y, en casos severos, pueden producirse aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Se debe analizar a todos los pacientes para detectar evidencia de infección de HBV actual o previa, midiendo HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento de VHC con Sofosbuvir. En pacientes con evidencia serológica de infección por VHB, vigilar los signos clínicos y de laboratorio de la hepatitis o la reactivación del VHB durante el tratamiento contra VHC con Sofosbuvir y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Trate adecuadamente al paciente para la infección por el VHB según indique la clínica.

Bradicardia severa sintomática cuando se coadministra con Amiodarona

En la experiencia de postcomercialización se han reportado casos de bradicardia sintomática y casos que requieren una intervención de marcapasos cuando se coadministra Sofosbuvir con amiodarona. Se reportó un paro cardíaco fatal en un paciente que recibía un régimen conteniendo Sofosbuvir (Ledipasvir/Sofosbuvir). La bradicardia generalmente ha ocurrido en cuestión de horas o días, si bien se han observado casos de hasta 2 semanas después de iniciado el tratamiento contra el VHC.

Los pacientes que también reciben beta bloqueantes, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

9

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zoffi
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

pueden presentar un riesgo incrementado de bradicardia sintomática con la coadministración de amiodarona. La bradicardia se resuelve generalmente después de la discontinuación del tratamiento para VHC. El mecanismo de este efecto es desconocido.

No se recomienda la coadministración de amiodarona con Sofosbuvir. Para los pacientes que reciben Amiodarona, que no disponen de otra alternativa u opción de tratamiento viable, y que serán coadministrados con Sofosbuvir:

- Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de bradicardia severa sintomática.
- Es recomendado el monitoreo cardíaco del paciente durante las primeras 48 horas de la coadministración, después de las cuales el monitoreo ambulatorio o auto-monitoreo de la frecuencia cardíaca debe ocurrir diariamente durante por lo menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes que están recibiendo Sofosbuvir y necesitan comenzar una terapia de amiodarona, debido a que no disponen de otra alternativa ni opción de tratamiento viable, deberían someterse a un monitoreo cardíaco similar al descrito anteriormente.

Debido a la larga vida media de amiodarona, los pacientes que discontinúan el tratamiento con amiodarona justo antes de comenzar la terapia con Sofosbuvir, deberían a su vez someterse a un monitoreo cardíaco similar al descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas de bradicardia deben recurrir a una evaluación médica inmediatamente. Los síntomas pueden incluir síncope o desmayo, mareo o desvanecimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aire, dolor de pecho, confusión o problemas de memoria.

Riesgo de reducción del efecto terapéutico debido al empleo de inductores de P-gp

Las drogas inductoras de P-gp en el intestino (por ejemplo Rifampicina, hierbas de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de Sofosbuvir y pueden dar lugar a una reducción del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda el uso de Sofosbuvir combinado con la rifampicina y la hierba de San Juan.

Riesgo asociado al tratamiento combinado

Dado que Sofosbuvir es usado en combinación con otras drogas antivirales para el tratamiento de la infección por VHC, consulte la información de prescripción para estas drogas usadas en combinación con Sofosbuvir. Las advertencias y precauciones relacionadas con estas drogas también se aplican a la terapia combinada con Sofosbuvir.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

10

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Ekma Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Interacciones medicamentosas potencialmente significativas

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de drogas P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), mientras que el metabolito circulante predominante GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son potentes inductores de la P-gp en el intestino (por ejemplo, rifampicina o la hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de Sofosbuvir, conduciendo a una reducción del efecto terapéutico de Sofosbuvir, razón por la cual no es recomendado su empleo concomitante con Sofosbuvir.

La coadministración de Sofosbuvir con fármacos que inhiben la P-gp y/o BCRP, pueden incrementar la concentración plasmática de Sofosbuvir sin aumentar la concentración plasmática de GS-331007; en consecuencia, Sofosbuvir puede ser coadministrado con la P-gp y/o inhibidores de BCRP. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de la P-gp y BCRP por lo cual no se espera que incrementen la exposición a las drogas que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular de Sofosbuvir es mediada generalmente por una hidrolasa de baja afinidad y de alta capacidad y por vías de fosforilación nucleotídica, las cuales es poco probable que sean afectadas por las drogas concomitantes.

En la *Tabla 4* se indican las potenciales interacciones medicamentosas con Sofosbuvir; esta tabla no incluye toda la información existente.

Tabla 4: Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: puede recomendarse una modificación en la dosis o en el régimen en base a los estudios de interacciones entre drogas o a interacciones previstas^a

Clase de droga concomitante: nombre de la droga	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto en las concentraciones de amiodarona y Sofosbuvir.	La coadministración de amiodarona con Sofosbuvir puede resultar en una bradicardia severa sintomática. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda la administración concomitante de amiodarona con Sofosbuvir en caso de requerirse la coadministración, se recomienda la monitorización cardíaca.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

11

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Clase de droga concomitante: nombre de la droga	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Anticonvulsivantes: Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	La coadministración de Sofosbuvir con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina, se espera que disminuya la concentración de Sofosbuvir, dando lugar a una reducción del efecto terapéutico de Sofosbuvir. Ésta coadministración no está recomendada.
Antimicobacterianos: Rifabutina Rifampicina rifapentina	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	La coadministración de Sofosbuvir con rifabutina o rifapentina, se espera que disminuya la concentración de Sofosbuvir, conduciendo a una reducción del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda esta coadministración. No se recomienda la coadministración de Sofosbuvir con rifampicina, un inductor intestinal de la P-gp.
Suplementos herbales: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	No se recomienda la coadministración de Sofosbuvir con la Hierba de San Juan, un potente inductor intestinal de P-gp.
Inhibidores de la proteasa del HIV: Tipranavir/ritonavir	↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	La coadministración de Sofosbuvir con tipranavir/ritonavir se espera que disminuya la concentración de Sofosbuvir, conduciendo a una reducción del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda ésta coadministración.

a. Esta tabla no incluye toda la información.

b. ↓: disminución.

Drogas sin interacciones clínicamente significativas con Sofosbuvir

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 2, la interacción entre Sofosbuvir y las siguientes drogas fue evaluada en ensayos clínicos y no es necesario ajustar la dosis para ninguna de las dos drogas: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

Evaluación de interacción con otras drogas

Los efectos de las drogas coadministradas en la exposición a Sofosbuvir y a GS-331007 se presentan en la Tabla 5. Los efectos de Sofosbuvir en la exposición a las drogas coadministradas se indican en la Tabla 6.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

12

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zimi
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Tabla 5: Interacciones entre las drogas: Cambio en los parámetros farmacocinéticos del Sofosbuvir y del metabolito circulante predominante GS-331007 en presencia de la droga coadministrada^a.

Droga co-administrada	Dosis de la droga co-administrada (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N	Razón media (90% IC) de Sofosbuvir y GS-331007 PK con/sin la droga coadministrada. Sin efecto=1			
					C _{máx}	AUC	C _{min}
Ciclosporina	Dosis única de 600	Dosis única de 400	19	Sofosbuvir	2,54 (1,87/3,45)	4,53 (3,26/6,30)	NA
				GS-331007	0,60 (0,53/0,69)	1,04 (0,90/1,20)	NA
Darunavir (potenciado con ritonavir)	800/100 una vez al día	Dosis única de 400	18	Sofosbuvir	1,45 (1,10/1,92)	1,34 (1,12/1,59)	NA
				GS-331007	0,97 (0,90/1,05)	1,24 (1,18/1,30)	NA
Efavirenz ^c	600 una vez al día	Dosis única de 400	16	Sofosbuvir	0,81 (0,60/1,10)	0,94 (0,76/1,16)	NA
Emtricitabina ^c	200 una vez al día			GS-331007	0,77 (0,70/0,84)	0,84 (0,76/0,92)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato ^c	300 una vez al día						
Metadona	30 a 130 una vez al día	400 una vez al día	14	Sofosbuvir	0,95 ^b (0,68/1,33)	1,30 ^b (1,00/1,69)	NA
				GS-331007	0,73 ^b (0,65/0,83)	1,04 ^b (0,89/1,22)	NA
Rilpivirina	25 una vez al día	Dosis única de 400	17	Sofosbuvir	1,21 (0,90/1,62)	1,09 (0,94/1,27)	NA
				GS-331007	1,06 (0,99/1,14)	1,01 (0,97/1,04)	NA
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	Sofosbuvir	0,97 (0,65/1,43)	1,13 (0,81/1,57)	NA
				GS-331007	0,97 (0,83/1,14)	1,00 (0,87/1,13)	NA

NA: no disponible/no aplicable.

- Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
- Comparación basada en los controles históricos.
- Administrado como un comprimido a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

No se han observado efectos en los parámetros farmacocinéticos de Sofosbuvir y GS-331007 con Raltegravir.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 13781

13

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apodofada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Tabla 6: Interacciones entre las drogas: Cambio en los parámetros farmacocinéticos de las drogas coadministradas en presencia de Sofosbuvir^a.

Droga coadministrada	Dosis de la droga coadministrada (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N	Razón media (90% IC) de la droga coadministrada PK con/sin Sofosbuvir. Sin efecto=1,00		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Norelgestromina	Norgestimato 0,18/0,215/0,25/ etinilestradiol 0,025 una vez al día	400 una vez al día	15	1,07 (0,94/1,22)	1,06 (0,92/1,21)	1,07 (0,89/1,28)
Norgestrel				1,18 (0,99/1,41)	1,19 (0,98/1,45)	1,23 (1,00/1,51)
Etinilestradiol				1,15 (0,97/1,36)	1,09 (0,94/1,26)	0,99 (0,80/1,23)
Raltegravir	400 dos veces al día	Dosis única de 400	19	0,57 (0,44/0,75)	0,73 (0,59/0,91)	0,95 (0,81/1,12)
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	0,73 (0,59/0,90)	1,09 (0,84/1,40)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato ^b	300 una vez al día	Dosis única de 400	16	1,25 (1,08/1,45)	0,98 (0,91/1,05)	0,99 (0,91/1,07)

NA: no disponible/no aplicable.

- a. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.
b. Administrado como un comprimido a dosis fija de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

No se observaron efectos en los parámetros farmacocinéticos de las siguientes drogas coadministradas con Sofosbuvir: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona o rilpivirina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Uso con Ribavirina y/o peginterferón alfa

Consulte la información de prescripción de Ribavirina y/o peginterferón alfa para obtener información respecto a la carcinogénesis y mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y ensayos de micronúcleo *in vivo* en ratones.

No se observó un aumento en la incidencia de neoplasmas relacionados con drogas a las mayores dosis ensayadas en ratones y ratas, resultando en un AUC de exposición al metabolito circulante predominante GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces (en ratones) y, 13 y 17 veces (en ratas), masculinas y femeninas respectivamente, de la exposición a la dosis clínica recomendada en humanos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

14

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zilli
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad embriofetal o sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas. A la dosis más alta ensayada, el AUC de exposición al metabolito circulante predominante GS-331007 fue de aproximadamente 8 veces la exposición a la dosis clínica recomendada en humanos.

Embarazo

Si se administra Sofosbuvir con Ribavirina o peginterferón y Ribavirina, el régimen combinado está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. Consulte el prospecto de Ribavirina y/o peginterferón para mayor información sobre los riesgos de uso asociados a la ribavirina y al peginterferón alfa durante el embarazo.

No se dispone de datos humanos adecuados para establecer si Sofosbuvir es un riesgo para el embarazo o no. En estudios de reproducción animal, no se observó evidencia de resultados adversos durante el desarrollo con exposiciones mayores de Sofosbuvir que la dosis recomendada en seres humanos.

Lactancia

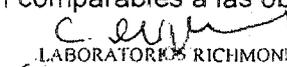
Se desconoce si Sofosbuvir y sus metabolitos están presentes en la leche materna humana. El metabolito circulante predominante GS-331007 fue el principal componente observado en la leche de ratas lactantes, el cual no produjo efectos en las crías lactantes.

Los beneficios de la lactancia materna, en la salud y en el desarrollo, deberán ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por Sofosbuvir y cualquier efecto adverso potencial en el lactante por acción de la droga o por la condición maternal subyacente.

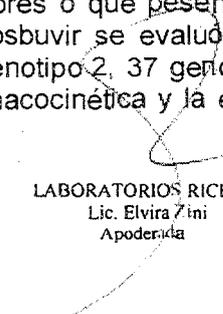
Si Sofosbuvir es administrado en un régimen conteniendo Ribavirina, la información de la Ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte el prospecto de Ribavirina para obtener mayor información sobre el uso en madres lactantes.

Uso en pediátricos

Se ha establecido la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores o que pesen por lo menos 35 kg con infección por genotipo 2 y 3. Sofosbuvir se evaluó en un ensayo clínico abierto, que incluyó a 50 sujetos (13 genotipo 2, 37 genotipo 3) de 12 años de edad y mayores. La seguridad, la farmacocinética y la eficacia fueron comparables a las observadas en adultos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

15


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERIDA

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

La seguridad y la eficacia de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores o que pesen por lo menos 35 kg con cirrosis compensada está respaldada por exposiciones comparables de Sofosbuvir y GS-331007 entre: 1) adultos y adolescentes sin cirrosis y 2) adultos sin cirrosis y adultos con cirrosis compensada. Por lo tanto, una eficacia similar se esperaría para los pacientes adolescentes con cirrosis compensada como adultos con cirrosis compensada. La seguridad y la eficacia de Sofosbuvir no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad y con un peso inferior a 35 kg con el genotipo 2 o 3 del VHC. La seguridad y eficacia de Sofosbuvir no se han establecido en pacientes pediátricos con genotipo 1 o 4.

Uso geriátrico

Sofosbuvir se administró a sujetos de 65 años o más. Las tasas de respuesta observadas para los sujetos de más de 65 años de edad fueron similares a la de los sujetos más jóvenes entre los grupos de tratamiento. No se justifica ajustar la dosis de SOVALDI en pacientes geriátricos.

El análisis farmacocinético de sujetos infectados con VHC entre 19-75 años, no mostró un efecto clínicamente relevante en la exposición a Sofosbuvir y a GS-331007.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Sofosbuvir para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad y eficacia de Sofosbuvir no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia renal severa (TFGe menor a 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requieren hemodiálisis. No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Consulte la información de prescripción de Ribavirina y peginterferón alfa para pacientes con clearance de creatinina menor a 50 ml / min.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Sofosbuvir para los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh Clases A, B o C). La seguridad y la eficacia de Sofosbuvir no se han establecido en pacientes con cirrosis descompensada.

Consulte el prospecto de peginterferón alfa, para obtener información sobre las contraindicaciones en caso de descompensación hepática.


LABORATORIOS RICHMOND
I am. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

16

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

El perfil de seguridad de Sofosbuvir y Ribavirina en pacientes con carcinoma hepatocelular e infectados por el VHC antes de recibir el trasplante hepático fue comparable al observado en los sujetos tratados con Sofosbuvir y Ribavirina.

La seguridad y eficacia de Sofosbuvir no ha sido establecida en pacientes con trasplante post-hepático.

El análisis farmacocinético en una población de sujetos infectados con VHC indica que la cirrosis no tiene un efecto clínicamente relevante en la exposición a Sofosbuvir y a GS-331007.

Pacientes coinfectados con VHC/VIH - 1

El perfil de seguridad en sujetos coinfectados con VHC/VIH-1 fue similar al observado en sujetos mono infectados con VHC.

Raza

Los análisis farmacocinéticos en sujetos infectados con VHC indican que la raza no tiene efectos clínicamente relevantes en la exposición a Sofosbuvir y a GS-331007.

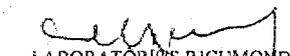
Género

No se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre hombres y mujeres para Sofosbuvir y GS-331007.

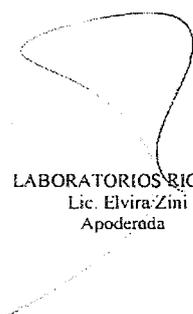
REACCIONES ADVERSAS

Cuando se administra Sofosbuvir con Ribavirina o peginterferón alfa/Ribavirina, consulte la información de prescripción del peginterferón alfa y Ribavirina para la descripción de reacciones adversas asociadas con su uso.

En base a ensayos clínicos en los cuales se comparó el perfil de seguridad de los diferentes tratamientos, se observaron las siguientes reacciones adversas (Tabla 7):


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

17


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Tabla 7: Efectos adversos (todos los grados y sin considerar la causalidad) notificados en más del 15% de los sujetos infectados con VHC en cada tratamiento.

	Terapias libres de interferón			Terapias conteniendo interferón	
	Placebo 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina ^a 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina ^a 24 semanas	Peginterferón alfa + Ribavirina ^b 24 semanas	Sofosbuvir + Peginterferón alfa + Ribavirina ^a 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24%	38%	30%	55%	59%
Cefalea	20%	24%	30%	44%	36%
Náuseas	18%	22%	13%	29%	34%
Insomnio	4%	15%	16%	29%	25%
Prurito	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Astenia	3%	6%	21%	3%	5%
Rash	8%	8%	9%	18%	18%
Disminución del apetito	10%	5%	5%	18%	18%
Escalofríos	1%	2%	2%	18%	17%
Enfermedad tipo influenza	3%	3%	5%	18%	16%
Pirrexia	0%	4%	4%	14%	18%
Diarrea	6%	9%	12%	17%	12%
Neutropenia	0%	Menor al 1%	Menor al 1%	12%	17%
Mialgia	0%	6%	9%	16%	14%
Irritabilidad	1%	10%	10%	16%	13%

- a. Sujetos que reciben Ribavirina en base a su peso corporal (1000 mg por día si pesa menos de 75 kg o 1200 mg por día si pesa 75 kg o más).
- b. Sujetos que reciben 800 mg de Ribavirina por día independientemente del peso.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la *Tabla 7*, ocurren en un grado de severidad 1 en terapias conteniendo Sofosbuvir.

Los eventos adversos más comunes (al menos 20%) de la combinación de Sofosbuvir y Ribavirina fueron fatiga y cefalea. Los efectos adversos más comunes (al menos 20%) de la terapia combinada de Sofosbuvir + peginterferón alfa + Ribavirina fueron fatiga, cefalea, náuseas, insomnio y anemia.

Los efectos adversos menos comunes fueron reportados en menos del 1% de los sujetos que recibieron Sofosbuvir en una terapia combinada. Estos eventos han sido incluidos debido a su seriedad o evaluación de la potencial relación causal, e incluyen:

Efectos hematológicos

Pancitopenia (particularmente en pacientes que reciben concomitantemente

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

18

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zjini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

interferón pegilado).

Desordenes psiquiátricos

Depresión severa (particularmente en sujetos con historial preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluyendo ideas suicida y suicidio.

Anormalidades de laboratorio

En la *Tabla 8*, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados.

Tabla 8: Porcentaje de pacientes que reportan cambios en los parámetros hematológicos seleccionados.

Parámetros hematológicos	Terapias libres de interferón			Terapias conteniendo interferón	
	Placebo 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina ^a 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirina ^a 24 semanas	Peginterferón alfa + Ribavirina ^b 24 semanas	Sofosbuvir + Peginterferón alfa + Ribavirina ^a 12 semanas
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobina (g/dL)					
Menor a 10	0	8%	6%	14%	23%
Menor a 8.5	0	1%	Menor a 3%	2%	2%
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)					
Entre 0,5 y 0,75	1%	Menor a 1%	0	12%	15%
Menor a 0,5	0	Menor a 1%	0	2%	5%
Plaquetas (x10 ⁹ /L)					
Entre 25 y 50	3%	Menor a 1%	1%	7%	Menor a 1%
Menor a 25	0	0	0	0	0

a. Sujetos que reciben Ribavirina en base a su peso corporal (1000 mg por día si pesa menos de 75 kg o 1200 mg por día si pesa 75 kg o más).

b. Sujetos que reciben 800 mg de Ribavirina por día independientemente del peso.

Aumento de la bilirrubina

El aumento de la bilirrubina total mayor a 2,5 veces el límite normal superior, no fue observado en ninguno de los sujetos tratados con Sofosbuvir + peginterferón alfa + Ribavirina por 12 semanas y en el 1%, 3% y 3% de los sujetos tratados con peginterferón alfa + Ribavirina por 24 semanas, Sofosbuvir + Ribavirina por 12 semanas y Sofosbuvir + Ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron su pico durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento y posteriormente disminuyeron y volvieron a los niveles basales a la 4^o semana post-tratamiento. Estos incrementos de bilirrubina no se asociaron con elevaciones de las transaminasas.

Aumento de la creatinquinasa

En estudios clínicos, se observó un aumento asintomático, aislado, de la creatinquinasa igual o mayor a 10 veces el límite normal superior en menos del 1%, 1% y el 2% de los sujetos tratados con peginterferón alfa + Ribavirina por

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

19

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

24 semanas, Sofosbuvir + peginterferón alfa + Ribavirina por 12 semanas y Sofosbuvir + Ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Aumento de las lipasas

Se observaron aumentos asintomáticos, aislados, de las lipasas mayores a 3 veces el límite normal superior en menos del 1%, 2%, 2% y 2% de los sujetos tratados con Sofosbuvir + peginterferón alfa + Ribavirina por 12 semanas, Sofosbuvir + Ribavirina por 12 semanas, Sofosbuvir + Ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + Ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Reacciones adversas en sujetos pediátricos de 12 años de edad y mayores

La evaluación de seguridad de Sofosbuvir en sujetos pediátricos de 12 años de edad o más se basa en datos de sujetos tratados con Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas (sujetos del genotipo 2) o 24 semanas (sujetos del genotipo 3) en la fase 2 de un ensayo clínico abierto. Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas en estudios clínicos de Sofosbuvir + Ribavirina en adultos.

Experiencia postmarketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas luego de la aprobación del uso de Sofosbuvir. Dado que las reacciones postcomercialización son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Desordenes cardíacos

Se han reportado casos de bradicardia severa sintomática en pacientes que reciben amiodarona e inician el tratamiento con Sofosbuvir.

Asimismo, Laboratorios Richmond identificó, a través del Programa de Seguimiento Farmacoterapéutico de Probirase® que realiza en pacientes infectados con hepatitis C, los siguientes eventos adversos:

- Mareos
- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Somnolencia

SOBREDOSIFICACIÓN

La mayor dosis documentada de Sofosbuvir fue una dosis única de 1200 mg de Sofosbuvir (tres veces la dosis recomendada) administrada en un estudio

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

20

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Myra Zini
Aprobada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

clínico en sujetos sanos. En este estudio, no se observaron efectos adversos a esta dosis, y los eventos adversos fueron similares en frecuencia y gravedad a los reportados en los pacientes que recibieron placebo y 400 mg de Sofosbuvir. Se desconocen los efectos a dosis superiores.

No existe un antídoto específico disponible para la sobredosis con Sofosbuvir. Si la sobredosis ocurriera, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar la toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con Sofosbuvir consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales, así como también la observación del estado clínico del paciente. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas elimina el 18% de la dosis administrada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION

Estuche con 2 blisters de 14 comprimidos recubiertos cada uno.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57811**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

21

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Fecha de última revisión....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

22


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21021446-APN-DERM#ANMAE

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 3814-17-1 Certi 57.811

El documento fue importado por el sistema QFDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI13371517584
Date: 2017.09.19 18:28:55 -03'00'

Analia Claudia Sabatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI1
3371517584
Date: 2017.09.19 18:28:56 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROBIRASE®
SOFOSBUVIR 400MG
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

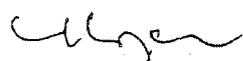
Cada comprimido recubierto contiene:

Sofosbuvir	400,00 mg
Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de Titanio, Lactosa Monohidrato Micronizada, Óxido de hierro amarillo	c.s.p.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza a la consulta médica sobre su condición o su tratamiento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Importante: Sofosbuvir es usado en combinación con otras drogas antirretrovirales. Cuando recibe Sofosbuvir con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina también deben consultarse sus prospectos. La información en este prospecto es acerca de Sofosbuvir cuando es usado con ribavirina y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

Reactivación del virus de la hepatitis B: Antes de iniciar el tratamiento con Sofosbuvir, su médico realizará análisis de sangre para detectar la infección por el virus de la hepatitis B. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis B podría volverse activo durante o después del tratamiento del virus de la hepatitis C con Sofosbuvir. El virus de la hepatitis B que se vuelve activo de nuevo (llamado reactivación) puede causar problemas hepáticos graves, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Su médico controlará si está en riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B durante el tratamiento y después de dejar de tomar Sofosbuvir.

1. ¿QUÉ ES SOFOSBUVIR?

Sofosbuvir es un medicamento prescrito que se usa con otros medicamentos antivirales para tratar la infección crónica (durante un largo tiempo):

- Infección por genotipo 1 ó 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con peginterferón alfa y ribavirina
- Infección por genotipo 2 ó 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

Sofosbuvir se utiliza para tratar a niños de 12 años de edad o mayores o que pesan al menos 35 kg con infección crónica de genotipo 2 ó 3 de HCV sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina. No se sabe si Sofosbuvir es seguro y efectivo en niños menores de 12 años y en niños que pesan menos de 35 kg con infección por genotipo 2 o 3 del VHC o con infección por genotipo 1 o 4 del VHC. No se sabe si Sofosbuvir es seguro y eficaz en personas que han tenido un trasplante de hígado.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER SU MEDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SOFOSBUVIR?

Antes de tomar Sofosbuvir, dígame a su médico si usted:

- Ha tenido infección por el virus de la Hepatitis B
- Tiene problemas hepáticos distintos de la infección por hepatitis C
- Ha tenido un trasplante hepático
- Tiene problemas renales severos o realiza diálisis como terapia
- Tiene VIH
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si Sofosbuvir puede afectar al feto.

Los varones y las mujeres que toman Sofosbuvir en combinación con ribavirina también deben leer el prospecto de la ribavirina

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

para consultar la información que refiera a embarazo, anticoncepción e infertilidad.

- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Sofosbuvir pasa a la leche materna. Consulte con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted está recibiendo Sofosbuvir.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados y medicamentos de libre venta, vitaminas y suplementos de hierbas. Otros medicamentos pueden interactuar con Sofosbuvir y alterar su función.

Tome conocimiento de los medicamentos que recibe, guarde una lista de los mismos y muéstreselo a su médico y farmacéutico cuando tome una nueva droga.

No comience a tomar un medicamento nuevo sin avisar a su médico. Su médico podrá decirle si es seguro tomar Sofosbuvir con otros medicamentos.

3. ¿CÓMO DEBE TOMAR SOFOSBUVIR?

- Tome Sofosbuvir exactamente como le aconseja su médico. No cambie su dosis a menos que su médico se lo indique.
- No deje de tomar Sofosbuvir antes de consultar primero con su médico.
- Tome 1 comprimido recubierto de Sofosbuvir solo una vez al día.
- Tome Sofosbuvir con o sin comidas.
- Si usted tomó demasiado Sofosbuvir, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias de un hospital del hospital más cercano, inmediatamente.

5. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

Sofosbuvir puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

- **Reactivación del virus de la Hepatitis B**
- **Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia).** El tratamiento con Sofosbuvir puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca junto con otros síntomas cuando se toma con amiodarona, un medicamento usado para tratar ciertos problemas cardíacos. En algunos casos, la bradicardia ha provocado la muerte o la necesidad de un marcapasos cardíaco cuando se toma amiodarona con Sofosbuvir. Consulte a su médico de inmediato si toma amiodarona con Sofosbuvir y presenta cualquiera de los siguientes síntomas

o desmayos o casi desmayos

3

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

- dificultad para respirar
- mareos o aturdimiento
- dolor de pecho
- no sentirse bien
- confusión
- debilidad
- problemas de memoria
- cansancio extremo

Los efectos adversos más comunes de Sofosbuvir cuando se usa en combinación con ribavirina son:

- Cansancio
- Cefalea

Los efectos adversos más comunes de Sofosbuvir cuando se usa en combinación con peginterferón alfa y ribavirina incluyen:

- Cansancio
- Cefalea
- Náuseas
- Dificultad para dormir
- Bajo recuento de glóbulos rojos

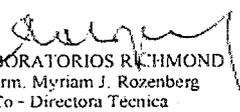
Dígale a su médico si tiene cualquier efecto adverso. Estos no son todos los posibles efectos adversos de Sofosbuvir. Para más información, pregúntele a su médico o farmacéutico.

Laboratorios Richmond identificó, a través del *Programa de Seguimiento Farmacoterapéutico de Probirase®* que realiza en pacientes infectados con hepatitis C, los siguientes eventos adversos:

- Mareos
- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Somnolencia

6. INFORMACION GENERAL SOBRE LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DEL USO DE SOFOSBUVIR

Los medicamentos a veces se recetan con fines diferentes a los que se mencionan en un prospecto. No utilice Sofosbuvir para una enfermedad en la cual no fue recetado. No proporcione Sofosbuvir a otras personas, aunque


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

4

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zhai
Apoderada

IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND



PROBIRASE®

tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlos.

No se sabe si durante el tratamiento con Sofosbuvir puede prevenirse la transmisión del virus de la hepatitis C a otra persona. Consulte con su médico acerca de las maneras de prevenir la propagación del virus de la hepatitis C y acerca de qué medidas tomar en el caso de falla terapéutica.

7. PRESENTACIÓN

Estuche con 2 blísters de 14 comprimidos recubiertos cada uno.

8. CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C en su envase original.

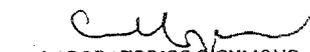
*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 57811**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15781

5


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21021568-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Septiembre de 2017

Referencia: inf paciente 5814-17-1 Certif 57.811

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 3071517564
Date: 2017.09.19 18:29:28 -03'00'

Analía Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517564
Date: 2017.09.19 18:29:28 -03'00'