



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-41354182-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-41354182-APN-DGA#ANMAT 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, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PROBIRASE / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOFOSBUVIR 400 mg; aprobado por Certificado N° 57.811.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOFOSBUVIR 400 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario: IF-2022-96074965-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2022-96074810-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-96074686-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-96075144-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 copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-41354182-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

PROBIRASE®

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-41354182- RICHMOND - Rotulo Primario - Certificado N57.811

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.12 15:40:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.12 15:40:57 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

PROBIRASE®

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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

VÍA DE ADMINISTRACION

Probirase® se administra por vía oral.

PRESENTACION

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar desde 15°C hasta 30°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO N° 57811

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-41354182- RICHMOND - Rotulo Secundario - Certificado N57.811

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.12 15:40:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.12 15:40:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

**PROBIRASE®
SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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 las guías clínicas actuales

ACCION TERAPÉUTICA

Antiviral de acción directa
Código ATC: J05AP08

INDICACIONES

Sofosbuvir está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos y en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores que pesen al menos 35 kg.

Para conocer la actividad específica de los genotipos del virus de la hepatitis C (VHC), ver las secciones Advertencias y Farmacodinamia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

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.

Farmacodinamia

Actividad antiviral

En pruebas con replicones del VHC, los valores de concentración efectiva (CE50) de sofosbuvir frente a replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a fueron de 0,04, 0,11, 0,05, 0,05 y 0,04 μ M, respectivamente, y los valores de CE50 de sofosbuvir frente a replicones quiméricos 1b de los genotipos 2b, 5a ó 6a que codifican la NS5B fueron de 0,014 a 0,015 μ M. La CE50 media \pm DE de sofosbuvir frente a replicones quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de 0,068 \pm 0,024 μ M para el genotipo 1a (n = 67), de 0,11 \pm 0,029 μ M para el genotipo 1b (n = 29), de 0,035 \pm 0,018 μ M para el genotipo 2 (n = 15) y de 0,085 \pm 0,034 μ M para el genotipo 3a (n = 106). En estas pruebas, la actividad antiviral *in vitro* de sofosbuvir frente a los genotipos menos frecuentes 4, 5 y 6 fue similar a la observada para los genotipos 1, 2 y 3.

Resistencia

En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5B S282T en todos los genotipos de replicón estudiados. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89 % a 99 % en comparación con el tipo salvaje correspondiente. En las pruebas bioquímicas, las polimerasas NS5B recombinantes de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresaban la sustitución S282T mostraron una sensibilidad reducida a GS-461203 en comparación con los tipos salvajes respectivos.

En estudios clínicos - Adultos

En un análisis combinado de 991 pacientes que en los estudios de fase 3 recibieron sofosbuvir, 226 pacientes reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del estudio y un ARN del VHC >1.000 UI/ml. Se disponía de las secuencias de la NS5B posteriores a la situación basal para 225 de los 226 pacientes, con datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de 221 de dichos pacientes. La sustitución S282T asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ninguno de estos pacientes mediante secuenciación profunda ni secuenciación poblacional. La sustitución S282T de la NS5B se detectó en un solo sujeto que recibió monoterapia con Sofosbuvir en un estudio de fase 2. Este sujeto albergaba <1 % de S282T del VHC en la situación basal y desarrolló S282T (>99 %) 4 semanas después del tratamiento, lo que dio lugar a un cambio de 13,5 veces en la CE50 de

sofosbuvir y disminuyó la capacidad de replicación viral. La sustitución S282T revirtió al tipo salvaje a lo largo de las 8 semanas siguientes y ya no era detectable mediante secuenciación profunda 12 semanas después del tratamiento.

Se detectaron dos sustituciones de la NS5B, L159F y V321A, en muestras de recaídas después del tratamiento en varios pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 en los estudios clínicos de fase 3. No se detectó ningún cambio de la sensibilidad fenotípica a sofosbuvir o ribavirina en los aislados de sujetos con estas sustituciones. Además, se detectaron sustituciones S282R y L320F durante el tratamiento mediante secuenciación profunda en un sujeto antes del trasplante con una respuesta parcial al tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Efecto de los polimorfismos basales del VHC sobre el resultado del tratamiento

Población adulta

Se obtuvieron las secuencias basales de la NS5B para 1.292 pacientes de los estudios de fase 3 mediante secuenciación poblacional y la sustitución S282T no se detectó en ningún sujeto con secuencia basal disponible. En un análisis en el que se evaluó el efecto de los polimorfismos basales sobre el resultado del tratamiento, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de ninguna de las variantes de la NS5B del VHC en la situación basal y el resultado del tratamiento.

Población pediátrica

La presencia de VAR de NS5B no afectó al resultado del tratamiento; todos los pacientes con VAR basales del inhibidor de nucleósido NS5B alcanzaron la RVS después del tratamiento con sofosbuvir.

La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC.

Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresaban la sustitución S282T asociada con resistencia a sofosbuvir fueron totalmente sensibles a otras clases de fármacos contra el VHC. Sofosbuvir mantuvo la actividad frente a las sustituciones de la NS5B L159F y L320F asociadas con resistencia a otros inhibidores nucleósidos. Sofosbuvir fue totalmente activo frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otros antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleósidos de la NS5B, los inhibidores de la proteasa NS3 y los inhibidores de NS5A.

Farmacocinética

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza ampliamente. El metabolito activo se forma en los hepatocitos y no se observa en el plasma. El principal metabolito (>90 %), GS-331007, es inactivo. Se forma a través de vías secuenciales y paralelas a la formación del metabolito activo.

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.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 (n = 986), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir y de GS-331007 en situación de equilibrio fue de 1.010 ng·h/ml y de 7.200 ng·h/ml, respectivamente. En comparación con los sujetos sanos (n = 284), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir y de GS-331007 fue un 57 % más alta y un 39 % más baja, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC.

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de sofosbuvir con una comida estandarizada de alto contenido graso ralentizó la tasa de absorción de sofosbuvir. El grado de absorción del sofosbuvir aumentó aproximadamente 1,8 veces, con escaso efecto sobre la concentración máxima. La exposición a GS-331007 no se alteró en presencia de comida de alto contenido graso.

Distribución

Sofosbuvir no es un sustrato para los transportadores de captación hepáticos, polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 ó 1B3, ni para el transportador de cationes orgánicos (TCO) 1. Aunque sujeto a secreción tubular activa, GS-331007 no es un sustrato para los transportadores renales, incluido el transportador de aniones orgánicos (TAO) 1 ó 3, el TCO 2, la proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2, la gp- P, la BCRP ni el transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1.

Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos gp- P, BCRP, PRMF 2, bomba exportadora de sales biliares (BESB), PTAO 1B1, PTAO 1B3 ni TCO 1. GS-331007 no es un inhibidor de TAO 1, TCO 2 ni EMFCT 1.

Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas (datos *ex vivo*) en aproximadamente un 85 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/ml y 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [14C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad 14C fue de aproximadamente 0,7.

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

Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

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 con una gran parte secretada activamente.. El promedio de las vidas medias terminal de Sofosbuvir y GS-331007 fue 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

La eficacia, en cuanto a respuesta virológica rápida, ha demostrado correlacionarse con la exposición a sofosbuvir así como a GS-331007. No obstante, ninguna de estas dos entidades ha demostrado ser un marcador indirecto general de eficacia (RVS12) a la dosis terapéutica de 400 mg.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Sofosbuvir se debe iniciar y controlar por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

Posología

La dosis recomendada de Sofosbuvir en adultos es de un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero. El comprimido recubierto no se debe masticar ni triturar, debido al sabor amargo del principio activo.

La dosis recomendada de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores se basa en el peso (tal y como se detalla en la Tabla 2). Sofosbuvir se debe tomar acompañado de alimentos.

Sofosbuvir se debe utilizar en combinación con otros medicamentos. No se recomienda la monoterapia con Sofosbuvir, Consultar también el prospecto de los medicamentos que se utilicen en combinación con Sofosbuvir. En la Tabla 1 se indican los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Sofosbuvir.

Tabla 1: Medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y duración del tratamiento para adultos y pacientes pediátricos tratados con la terapia combinada con Sofosbuvir

Población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Pacientes adultos con HCC genotipo 1, 4, 5 ó 6	Sofosbuvir + ribavirina ^c + Peginterferón alfa	12 semanas ^{a, b}
	Sofosbuvir + ribavirina ^c Solo para uso en pacientes que no son candidatos o no toleran el tratamiento con Peginterferón alfa	
		24 semanas
Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con HCC genotipo 2	Sofosbuvir ^d + ribavirina ^{c, e}	12 semanas ^b
Pacientes adultos con HCC genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina ^c + Peginterferón alfa	12 semanas ^b
	Sofosbuvir + ribavirina ^c	24 semanas
Pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores con HCC genotipo 3	Sofosbuvir ^d + ribavirina ^e	24 semanas
Pacientes adultos con HCC en espera de trasplante hepático	Sofosbuvir + ribavirina ^c	Hasta el trasplante hepático ^f

* Incluye pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

a. Para pacientes con tratamiento previo e infección por el VHC de genotipo 1, no existen datos con la combinación de Sofosbuvir, ribavirina y Peginterferón alfa (ver sección 4.4).

b. Se debe contemplar la posible ampliación de la duración del tratamiento más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (p. ej. fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC, previa respuesta nula al tratamiento con Peginterferón alfa y ribavirina).

c. Adultos: la ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) por vía oral y en dos dosis divididas acompañadas de alimentos.

d. Ver la Tabla 2 para la posología recomendada para Sofosbuvir en función del peso para pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores.

e. Ver la tabla 3 para la posología recomendada para ribavirina en función del peso para pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores.

f. Ver "Poblaciones especiales de pacientes. Pacientes en espera de trasplante hepático" más adelante.

Tabla 2: Posología para pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores con peso igual o mayor a 35 kg de sofosbuvir *

Peso corporal (kg)	Dosificación de sofosbuvir comprimidos	Dosis diaria de sofosbuvir
≥ 35	un comprimido de 400 mg una vez al día	400 mg/día

En pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores, se recomienda la siguiente posología para ribavirina cuando se divide en dos tomas diarias y se administre con alimentos:

Tabla 3: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra en combinación con Sofosbuvir a pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores infectados por el VHC.

Peso corporal en kg	Dosis diaria de RBV*
< 47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/día
50-65	800 mg/día
66-80	1.000 mg/día
> 81	1.200 mg/día

En cuanto a la administración concomitante con otros antivirales de acción directa con el VHC ver Advertencias.

Modificación de la dosis en adultos

No se recomienda reducir la dosis de Sofosbuvir.

Si se utiliza sofosbuvir en combinación con Peginterferón alfa y un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con este medicamento, la dosis de Peginterferón alfa se debe reducir o interrumpir. Consultar el prospecto de Peginterferón alfa para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o interrumpir la dosis de Peginterferón alfa.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si procede, hasta que la reacción adversa desaparezca o disminuya su gravedad. En la Tabla 4 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardíaco del paciente.

Tabla 4: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con Sofosbuvir en adultos

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina \geq 2 g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	< 12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

Una vez suspendida ribavirina a causa de una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg al día y posteriormente incrementarla a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda aumentarla a la dosis originalmente asignada (1.000 a 1.200 mg al día).

Modificación de la dosis en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores
No se recomienda reducir la dosis de Sofosbuvir.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si procede, hasta que la reacción adversa desaparezca o disminuya su gravedad. Consulte el prospecto de ribavirina para obtener orientación sobre la modificación o interrupción de la dosis.

Interrupción de la administración

Si los otros medicamentos utilizados en combinación con Sofosbuvir se suspenden permanentemente, Sofosbuvir también se debe suspender.

Vómitos y dosis omitidas

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 2 horas desde la administración, deben tomar una dosis adicional. Si vomitan cuando han transcurrido más de 2 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional. Estas recomendaciones están basadas en la cinética de absorción de sofosbuvir y GS - 331007, que sugieren que la mayor parte de la dosis se absorbe en un plazo de 2 horas desde la administración.

Si se omite una dosis y no han transcurrido 18 horas desde la hora habitual, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis lo antes posible y después los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, entonces se debe indicar a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) y nefropatía terminal (NT) que requerían hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Sofosbuvir se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh-Turcotte [CPT. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada.

Pacientes en espera de trasplante hepático

La duración de la administración de Sofosbuvir en los pacientes en espera de trasplante hepático se debe basar en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en concreto.

Pacientes adultos receptores de trasplante hepático

En los pacientes receptores de trasplante hepático, se recomienda la administración de Sofosbuvir en combinación con ribavirina durante 24 semanas. En adultos se recomienda administrar una dosis inicial de ribavirina de 400 mg por vía oral, dividida en dos tomas acompañadas con alimentos. Si la dosis inicial de ribavirina se tolera bien, se puede aumentar paulatinamente la dosis hasta un máximo de 1.000-1.200 mg al día (1.000 mg en los pacientes con peso < 75 kg y 1.200 mg en los pacientes con peso ≥ 75 kg). Si la dosis inicial de ribavirina no se tolera bien, se debe reducir la dosis como esté clínicamente indicado en función de las concentraciones de hemoglobina.

Población pediátrica < 3 años de edad

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Sofosbuvir en niños < 3 años de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (gp-P) en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Sofosbuvir.

ADVERTENCIAS

Generales

No se recomienda la administración de Sofosbuvir en forma de monoterapia, sino que se debe prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección de hepatitis C. Si los otros medicamentos utilizados en combinación con Sofosbuvir se suspenden permanentemente, Sofosbuvir también se debe suspender. Consultar el prospecto de los medicamentos prescritos concomitantemente antes de iniciar el tratamiento con Sofosbuvir.

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

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Bradicardia severa sintomática cuando se coadministra con Amiodarona

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir junto con amiodarona. Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos con un tiempo más largo hasta su aparición, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante o la han recibido recientemente se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Pacientes que ya habían recibido tratamientos previos y con infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6

No se ha estudiado Sofosbuvir en un estudio de fase 3 en pacientes que ya habían recibido tratamientos previos y con infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6. Por tanto, no se ha establecido la duración óptima del tratamiento en esta población.

Se debe contemplar el tratamiento de estos pacientes y la posible ampliación de la duración del tratamiento con sofosbuvir, Peginterferón alfa y ribavirina más allá de 12 semanas y hasta 24 semanas; especialmente para los subgrupos que tienen uno o más factores históricamente asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con interferón (fibrosis/cirrosis avanzada, elevadas concentraciones virales basales, raza negra, genotipo IL28B no CC).

Tratamiento de pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 ó 6

Los datos clínicos para respaldar el uso de Sofosbuvir en los pacientes con infección por el VHC de genotipo 5 ó 6 son muy limitados.

Tratamiento sin interferón para la infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6

No se han investigado las pautas con Sofosbuvir sin interferón para los pacientes con infección por el VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6 en los estudios de fase 3. No se ha establecido la pauta ni la duración óptima del tratamiento. Dichas pautas solo deben emplearse para pacientes que no toleran o no son candidatos para el tratamiento con interferón y tienen necesidad urgente de tratamiento.

Administración concomitante con otros antivirales de acción directa contra el VHC

Sofosbuvir solo debe administrarse de forma concomitante con otros antivirales de acción directa si se considera que el beneficio supera los riesgos basándose en los datos disponibles. No hay datos para respaldar la administración concomitante de Sofosbuvir y telaprevir o boceprevir. No se recomienda dicha administración concomitante (ver también sección 4.5).

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

Las drogas inductoras moderadas de P-gp en el intestino (por ejemplo modafinilo, oxcarbazepina, rifapentina,) 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 concomitante de esos medicamentos con Sofosbuvir

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico. Tras la administración oral de Sofosbuvir, sofosbuvir se absorbe rápidamente y sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso e intestinal. La escisión hidrolítica intracelular del profármaco catalizada por enzimas, entre ellas la carboxilesterasa 1, y los pasos secuenciales de fosforilación catalizados por quinasas de nucleótidos ocasionan la formación del trifosfato análogo nucleosídico de la uridina farmacológicamente activo.

El principal metabolito circulante inactivo GS-331007, al que corresponde más del 90 % de la exposición sistémica relacionada con el fármaco, se forma a través de vías secuenciales y paralelas a la formación del metabolito activo. A sofosbuvir parental le corresponde aproximadamente un 4 % de la exposición sistémica relacionada con el fármaco. En los estudios de farmacología clínica, tanto sofosbuvir como GS-331007 se monitorizaron con fines de análisis farmacocinéticos.

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), mientras que GS - 331007 no lo es.

Los medicamentos que son inductores potentes de la gp-P en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir, por lo que están contraindicados con Sofosbuvir.

Los medicamentos que son inductores moderados de la gp-P en el intestino (p. ej., modafinilo, oxcarbazepina y rifapentina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Sofosbuvir.

La administración concomitante de Sofosbuvir con medicamentos que inhiben la gp-P o la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir sin incrementar las de GS - 331007, por lo que Sofosbuvir puede administrarse de forma concomitante con los inhibidores de la gp- P o de la BCRP. Sofosbuvir y GS - 331007 no son inhibidores de la gp-P ni de la BCRP, por lo que no es previsible que aumenten la exposición a los medicamentos que son sustratos de estos transportadores.

La vía de activación metabólica intracelular de sofosbuvir está mediada por vías de fosforilación de nucleótidos e hidrolasas generalmente de baja afinidad y alta capacidad que es improbable que resulten afectadas por los medicamentos concomitantes.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Sofosbuvir, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (p. ej., inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

Otras interacciones

En la Tabla 5 se resume la información sobre interacciones medicamentosas de Sofosbuvir con los medicamentos potencialmente concomitantes (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑” o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 5: Interacciones entre sofosbuvir y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sofosbuvir
ANALÉPTICOS		
Modafinilo	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS - 331007 (Inducción de la gp-P)	Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con modafinilo reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante.
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir.	La administración concomitante de amiodarona con una pauta que contenga sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave. Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Sofosbuvir
ANTICOAGULANTES		
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Sofosbuvir.
ANTIPILEPÍTICOS		
Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS - 331007 (Inducción de la gp-P)	Sofosbuvir está contraindicado con fenobarbital y fenitoína
Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Sofosbuvir

Carbamazepina	<p>Sofosbuvir</p> <p>↓ C_{máx.} 0,52 (0,43; 0,62)</p> <p>↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59)</p> <p>C_{mín.} (ND/NP)</p> <p>GS 331007</p> <p>↔ C_{máx.} 1,04 (0,97; 1,11)</p> <p>↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p>C_{mín.} (ND/NP)</p> <p>(Inducción de la gp-P)</p>	Sofosbuvir está contraindicado con carbamazepina (ver sección 4.3).
Oxcarbacepina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Prevista:</p> <p>↓ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>(Inducción de la gp-P)</p>	Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con oxcarbacepina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante (ver sección 4.4).
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina ^f (600 mg en dosis única)	<p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↓ C_{máx.} 0,23 (0,19; 0,29)</p> <p>↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>C_{mín.} (ND/NP)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{máx.} 1,23 (1,14; 1,34)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>C_{mín.} (ND/NP)</p> <p>(Inducción de la gp-P)</p>	Sofosbuvir está contraindicado con rifampicina (ver sección 4.3).
Rifabutina	<p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↓ C_{máx.} 0,64 (0,53; 0,77)</p> <p>↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91)</p> <p>C_{mín.} (ND/NP)</p> <p>GS 331007</p> <p>↔ C_{máx.} 1,15 (1,03; 1,27)</p> <p>↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12)</p> <p>C_{mín.} (ND/NP)</p> <p>(Inducción de la gp- P)</p>	No es necesario ajustar la dosis de Sofosbuvir cuando se usa de forma concomitante con rifabutina.
Rifapentina	<p>Interacción no estudiada.</p> <p>Prevista:</p> <p>↓ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>(Inducción de la gp- P)</p>	Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con rifapentina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante

MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la gp- P)	Sofosbuvir está contraindicado con hierba de San Juan (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS - 331007 (TPV o BOC)	No hay datos sobre interacciones medicamentosas en relación con la administración concomitante de Sofosbuvir con boceprevir o telaprevir.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona ^f (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])	<i>R-metadona</i> ↔ C _{máx.} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{mín.} 0,94 (0,77; 1,14) <i>S-metadona</i> ↔ C _{máx.} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{mín.} 0,95 (0,74; 1,22) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C _{máx.} 0,95c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30c (1,00; 1,69) C _{mín.} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↓ C _{máx.} 0,73c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04c (0,89; 1,22) C _{mín.} (ND/NP)	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de metadona cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina ^e (600 mg en dosis única)	<p><i>Ciclosporina</i> ↔ C_{máx.} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{mín.} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{máx.} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{mín.} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx.} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{mín.} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
Tacrolimus ^e (5 mg en dosis única)	<p><i>Tacrolimus</i> ↓ C_{máx.} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{mín.} (ND/NP)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx.} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{mín.} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↔ C_{máx.} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{mín.} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tacrolimus al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se necesite una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de tacrolímús.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
Efavirenz ^f (600 mg una vez al día)d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{máx.} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{mín.} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx.} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{mín.} (ND/NP)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{máx.} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{mín.} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de efavirenz cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
Emtricitabina ^f (200 mg una vez al día)d	<p><i>Emtricitabina</i> ↔ C_{máx.} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{mín.} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx.} 0,81 (0,60; 1,10)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de emtricitabina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

	<p>↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{mín.} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{máx.} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{mín.} (ND/NP)</p>	
Tenofovir disoproxilo ^f (245 mg una vez al día) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{mín.} 0,99 (0,91; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{máx.} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{mín.} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↓ C_{máx.} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{mín.} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de tenofovir disoproxilo cuando sofosbuvir y tenofovir disoproxilo se usan de forma concomitante.
Rilpivirina ^f (25 mg una vez al día)	<p><i>Rilpivirina</i> ↔ C_{máx.} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{mín.} 0,99 (0,94; 1,04) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{máx.} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{mín.} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{máx.} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{mín.} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de rilpivirina cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Darunavir potenciado con ritonavir ^f (800/100 mg una vez al día)	<p><i>Darunavir</i> ↔ C_{máx.} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{mín.} 0,86 (0,78; 0,96) <i>Sofosbuvir</i> ↑ C_{máx.} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{mín.} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C_{máx.} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{mín.} (ND/NP)</p>	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de darunavir (potenciado con ritonavir) cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir ^f (400 mg dos veces al día)	<i>Raltegravir</i> ↓ C _{máx.} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{mín.} 0,95 (0,81; 1,12) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{máx.} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C _{mín.} (ND/NP) <i>GS-331007</i> ↔ C _{máx.} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C _{mín.} (ND/NP)	No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de raltegravir cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/etinilestradiol	<i>Norgestromina</i> ↔ C _{máx.} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C _{mín.} (ND/NP) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{máx.} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C _{mín.} (ND/NP) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{máx.} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C _{mín.} (ND/NP)	No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol cuando sofosbuvir y norgestimato/etinilestradiol se usan de forma concomitante.

ND/NP = no disponible/no procede.

- Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética del fármaco administrado de forma concomitante con/sin sofosbuvir y cociente de las medias de sofosbuvir y GS - 331007 con/sin fármaco administrado de forma concomitante. Ausencia de efecto = 1,00.
- Todos los estudios de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- Comparación basada en un control histórico.
- Administrado en forma comprimido en dosis fijas combinadas de Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz .
- Límite de bioequivalencia 80 %-125 %.
- Límite de equivalencia 70 %-143 %.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en la rata y en el perro, las dosis elevadas de la mezcla diastereomérica 1:1 causaron efectos adversos hepáticos (perro) y cardíacos (rata) y reacciones gastrointestinales (perro). En los estudios en roedores no se pudo detectar la exposición a sofosbuvir, probablemente debido a la elevada actividad de esterasa; no obstante, la exposición al metabolito principal GS-331007 a la dosis adversa fue 29 veces (rata) y 123 veces (perro) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios

de toxicidad crónica a exposiciones 9 veces (rata) y 27 veces (perro) más altas que la exposición clínica.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*.

Los estudios de carcinogénesis en ratones y ratas no indican ningún potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado a dosis de hasta 600 mg/kg/día a ratones y 750 mg/kg/día a ratas. La exposición a GS-331007 en estos estudios fue hasta 30 veces (ratón) y 15 veces (rata) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad fetoembrionaria ni la fertilidad en la rata y no fue teratógeno en los estudios de desarrollo en rata y conejo. No se notificaron efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en ratas. En los estudios en conejos, la exposición a sofosbuvir fue 9 veces la exposición clínica esperada. En los estudios en ratas no se pudo determinar la exposición a sofosbuvir, pero los márgenes de exposición basados en el principal metabolito humano oscilaron entre 8 y 28 veces más altos que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

El material derivado de sofosbuvir se transfirió a través de la placenta en las ratas gestantes y a la leche en las ratas lactantes.

Mujeres en edad fértil / métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Cuando se utilice Sofosbuvir en combinación con ribavirina o Peginterferón alfa/ribavirina, se debe actuar con extrema precaución para evitar el embarazo tanto en las pacientes tratadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones.

Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriotoxicidad significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en el prospecto de ribavirina. Consultar el prospecto de ribavirina para obtener información adicional.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de sofosbuvir en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos sobre el desarrollo fetal en ratas y conejos a las máximas dosis analizadas. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes

de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Sofosbuvir durante el embarazo.

No obstante, si se administra ribavirina de forma concomitante con sofosbuvir, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo (ver también el prospecto de ribavirina).

Lactancia

Se desconoce si sofosbuvir y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que los metabolitos se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, sofosbuvir no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de sofosbuvir sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre la fertilidad

Empleo en pediatría

Las exposiciones a sofosbuvir y GS-331007 en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores fueron similares a las de los adultos en los estudios de fases 2/3 tras la administración de sofosbuvir. No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos <3 años de edad (Ver Posología)

Empleo en ancianos

os análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007. Los estudios clínicos con sofosbuvir incluyeron a 65 pacientes de edad igual o superior a 65 años. Las tasas de respuesta observadas en los pacientes mayores de 65 años fueron similares a las de los pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

Empleo en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación

antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Empleo en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Sofosbuvir para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) y NT que requerían hemodiálisis. Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, Sofosbuvir se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Cuando Sofosbuvir se utilice en combinación con ribavirina o Peginterferón alfa/ribavirina, consultar también el prospecto de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (DCr) <50 ml/min.

En la Tabla 6 se muestra un resumen del efecto de diferentes grados de insuficiencia renal (IR) sobre las exposiciones a sofosbuvir y GS-331007 comparado con sujetos con función renal normal, como se describe en el texto a continuación.

Tabla 6: Efecto de diferentes grados de insuficiencia renal sobre las exposiciones (AUC) a sofosbuvir y GS-331007 comparado con sujetos con función renal normal

	Sujetos negativos para el VHC				Sujetos infectados por el VHC		
	IR leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73 m ²)	IR moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m ²)	IR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	NT que precisa diálisis	IR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²)	NT que precisa diálisis	
				Administrado 1 h antes de la diálisis	Administrado 1 h después de la diálisis		
Sofosbuvir	1,6 veces↑	2,1 veces↑	2,7 veces↑	1,3 veces↑	1,6 veces↑	~2 veces↑	1,9 veces↑
GS-331007	1,6 veces↑	1,9 veces↑	5,5 veces↑	≥ 10 veces↑	≥ 20 veces↑	~7 veces↑	21 veces↑

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes adultos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 50 y <80 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73 m²), grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, en comparación con los pacientes adultos con función renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente

el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó un 18 % de la dosis de sofosbuvir administrada.

En pacientes adultos infectados por el VHC con insuficiencia renal grave tratados con 200 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) o con 400 mg de sofosbuvir con ribavirina (n = 10) durante 24 semanas o con 90/400 mg de ledipasvir/sofosbuvir (n = 18) durante 12 semanas, las farmacocinéticas de sofosbuvir y GS-331007 fueron consistentes con lo observado en pacientes adultos negativos para el VHC y con insuficiencia renal grave.

Se estudió la farmacocinética de sofosbuvir y GS-331007 en pacientes adultos infectados por el VHC con NT que requerían diálisis tratados con ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) durante 8, 12 o 24 semanas o con sofosbuvir/velpatasvir (n = 59) durante 12 semanas, y se compararon con los pacientes sin insuficiencia renal en los ensayos de fase 2/3 de ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir

Empleo en insuficiencia hepática

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del fármaco durante 7 días en pacientes adultos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC₀₋₂₄ de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos infectados por el VHC indicaron que la cirrosis no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (Ver Posología)

Pacientes coinfectados con VHC/VIH - 1

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sofosbuvir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga y alteraciones de la atención, mareo y visión borrosa durante el tratamiento con sofosbuvir en combinación con Peginterferón alfa y ribavirina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad en adultos

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos combinados de cinco estudios clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados).

Sofosbuvir se ha estudiado en combinación con ribavirina, con o sin Peginterferón alfa. En este contexto, no se han identificado reacciones adversas específicas para sofosbuvir. Las reacciones adversas más frecuentes ocurridas en pacientes que recibieron sofosbuvir y ribavirina o sofosbuvir, ribavirina y Peginterferón alfa fueron fatiga, cefalea, náuseas e insomnio.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con Peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 7). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 7: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o Peginterferón alfa y ribavirina

Frecuencia	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	Nasofaringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Disminución de la hemoglobina	anemia, neutropenia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas
Frecuentes	Anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Muy frecuentes	Disminución del apetito ^d	Disminución del apetito
Frecuentes		Pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	Insomnio
Frecuentes	Depresión	Depresión, ansiedad, agitación
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Cefalea	Mareo, cefalea
Frecuentes	Alteraciones de la atención	Migraña, deterioro de la memoria, alteraciones de la atención
Trastornos oculares		
Frecuentes		Visión borrosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes		Disnea, tos
Frecuentes	Disnea, disnea de esfuerzo, tos	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	náuseas	diarrea, náuseas, vómitos
Frecuentes	molestias abdominales, estreñimiento, dispepsia	estreñimiento, sequedad de boca, reflujo gastroesofágico
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Muy frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre	aumento de la bilirrubina en sangre
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Muy frecuentes		Erupción, prurito
Frecuentes	Alopecia, sequedad cutánea, prurito	Alopecia, sequedad cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Muy frecuentes		artralgias, mialgias
Frecuentes	Artralgias, dolor de espalda, espasmos musculares,	Dolor de espalda, espasmos musculares

	mialgias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	Fatiga, irritabilidad	Escalofríos, fatiga, síndrome pseudogripal, irritabilidad, dolor, pirexia
Frecuentes	Pirexia, astenia	Dolor torácico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferón alfa; d. Se identificó la disminución del apetito como una reacción adversa a Sofosbuvir en combinación con ribavirina solución oral en pacientes pediátricos de 3 a < 12 años de edad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir junto con amiodarona, con o sin otros medicamentos para reducir la frecuencia cardiaca.

Trastornos de la piel

Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson.

Otra(s) población(es) especial(es)

Coinfección por VIH/VHC

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en los pacientes adultos coinfectados por VHC/VIH fue similar al observado en los pacientes infectados únicamente por el VHC tratados con sofosbuvir y ribavirina en los estudios clínicos de fase 3.

Pacientes en espera de trasplante hepático

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en los pacientes adultos infectados por el VHC antes de un trasplante hepático fue similar al observado en los pacientes tratados con sofosbuvir y ribavirina en los estudios clínicos de fase 3.

Pacientes con insuficiencia renal

Se administró sofosbuvir en combinación de dosis fija con ledipasvir durante 12 semanas a 18 pacientes con HCC genotipo 1 e insuficiencia renal grave en un estudio clínico abierto. Se ha estudiado en dos estudios clínicos la seguridad de sofosbuvir en combinación de dosis fija con ledipasvir o velpatasvir en 154 pacientes con NT que requerían diálisis. En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

Pacientes adultos receptores de trasplante hepático

El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en los pacientes adultos receptores de trasplante hepático con hepatitis C crónica fue similar al observado en los pacientes tratados con sofosbuvir y ribavirina en los estudios clínicos de fase 3. En un estudio clínico fueron muy frecuentes las disminuciones de la hemoglobina durante el tratamiento, con una disminución de la hemoglobina <10 g/dl en el 32,5 % (13/40 pacientes), 1 de los cuales también presentó una disminución <8,5 g/dl. Ocho pacientes (20 %) recibieron epoetina y/o un hemoderivado. En 5 pacientes (12,5 %), se suspendieron, modificaron o interrumpieron los medicamentos del estudio a causa de acontecimientos adversos.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 3 años de edad o mayores se basan en los datos de 106 pacientes tratados con Sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas (pacientes con genotipo 2) y 24 semanas (pacientes con genotipo 3) en un ensayo clínico abierto de fase 2. No se han identificado reacciones adversas a medicamentos específicas para Sofosbuvir. En general, las reacciones adversas observadas eran consistentes con las observadas en los estudios clínicos de Sofosbuvir más ribavirina en adultos. Se observó la disminución del apetito como una reacción adversa a medicamentos muy frecuente para Sofosbuvir cuando se administra en combinación con ribavirina solución oral en pacientes pediátricos de 3 a < 12 años de edad.

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 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. Sí 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. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS - 331007. 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 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION

Conservar desde 15°C hasta 30°C, en su envase original.

*“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**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

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.**

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

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIEGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.

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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

“Fecha de última revisión.....”





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-41354182- RICHMOND -prospectos - Certificado N57.811

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.12 15:40:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.12 15:40:32 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROBIRASE®
SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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

Sírvase leer esta información antes de comenzar a incluir Probirase®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Probirase® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.

Si Probirase® le ha sido prescrito a su hijo, por favor tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en ese caso, lea «su niño» en lugar de «usted»).

Importante: Sofosbuvir, el principio activo de Probirase, 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.

Reactivación del virus de la hepatitis B: Antes de iniciar el tratamiento con Probirase® (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 PROBIRASE® Y PARA QUE SE UTILIZA?

Probirase® contiene el principio activo sofosbuvir, que se administra para tratar la infección por el virus de la hepatitis C en adultos y niños de 3 años de edad o mayores que pesen al menos 35 kg.

La hepatitis C es una infección viral del hígado. Este medicamento actúa reduciendo la cantidad de virus de la hepatitis C en el organismo y eliminando el virus de la sangre tras cierto tiempo.

Probirase® se toma siempre con otros medicamentos para tratar la hepatitis C. No actúa solo. Se toma frecuentemente con:

- Ribavirina (pacientes niños y adultos), o
- Peginterferón alfa y ribavirina (pacientes adultos)

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar.

2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR PROBIRASE® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben tomar Probirase®?

No tome Probirase®

- Si es alérgico a sofosbuvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver la fórmula cualicuantitativa, ubicada más arriba).
- Si actualmente está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - Rifampicina (antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis);
 - Hierba de San Juan (medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión);
 - Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).

Si cualquiera de estos casos le aplica a usted, informe a su médico inmediatamente.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Probirase®?

Probirase® se toma siempre con otros medicamentos para tratar la hepatitis C (ver sección 1 “¿Qué es Probirase® y para que se utiliza?”, ubicada más arriba).

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si:

- toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular, ya que puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca potencialmente mortal.

Su médico podría considerar diferentes tratamientos si ha tomado este medicamento.

Si se necesita tratamiento con Probirase®, usted puede necesitar monitorización cardíaca adicional;

- tiene problemas hepáticos distintos de la hepatitis C, p. ej. si está a la espera de un trasplante hepático;
- padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, su médico lo controlara estrechamente;
- padece diabetes. Tras comenzar con Probirase® puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su medicación antidiabética. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Probirase®, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

Consulte inmediatamente a su médico si actualmente está tomando o ha tomado en los últimos meses cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- latidos lentos o irregulares, o problemas del ritmo cardíaco;
- falta de aliento o empeoramiento de la falta de aliento existente;

- dolor en el pecho;
- sensación de mareo;
- palpitaciones;
- desvanecimiento o estar a punto del mismo.

Análisis de sangre

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Probirase®. Esto permitirá a su médico:

- Decidir qué otros medicamentos debe tomar con Probirase® y durante cuánto tiempo;
- Confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 3 años de edad.

No se ha estudiado todavía el uso de Probirase® en niños menores de 3 años de edad.

¿Puedo tomar Probirase® con otros medicamentos?

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

Su función hepática puede cambiar con el tratamiento para la hepatitis C y, por lo tanto, puede afectar a otros medicamentos (p. ej., medicamentos utilizados para inhibir su sistema inmunitario, etc.). Es posible que su médico deba vigilar estrechamente estos otros medicamentos que está tomando y hacer ajustes después de comenzar el tratamiento con Probirase®.

Consulte a su médico acerca de tomar Probirase® si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Oxcarbazepina (un medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis);
- Modafinilo (un medicamento para tratar a personas que padecen narcolepsia y que les ayuda a mantenerse despiertos);
- Rifapentina (un medicamento utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis);
- Esto se debe a que pueden hacer que Probirase® funcione peor.

Informe a su médico si está tomando el siguiente medicamento:

- amiodarona, utilizada para tratar el ritmo cardiaco irregular.

Si tiene dudas sobre qué medicamentos se pueden tomar con Probirase®, hable con su médico.

Embarazo y anticoncepción

Se debe evitar el embarazo debido al uso de Probirase® junto con ribavirina. Es muy importante que lea muy detenidamente la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por tanto, se deben tomar precauciones especiales en la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca un embarazo.

- Probirase® se usa frecuentemente junto con ribavirina. Ribavirina puede causar daños al feto. Por ello, es muy importante que usted (o su pareja) no se quede embarazada durante este tratamiento.
- Usted o su pareja deben usar un método eficaz de control del embarazo durante el tratamiento y después del mismo. Es muy importante que lea la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina muy detenidamente. Pregunte a su médico por un método anticonceptivo eficaz que sea adecuado para usted.
- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con Probirase® o en los meses posteriores, debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Lactancia

No debe amamantar durante el tratamiento con Probirase®. Se desconoce si sofosbuvir, el principio activo de Probirase®, pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes refirieron cansancio, mareo, visión borrosa y reducción de la atención cuando tomaron Probirase® junto con otros medicamentos para tratar la infección de hepatitis C. Si se siente cansado, mareado, tiene visión borrosa o atención reducida después de tomar Probirase®, no debe realizar actividades como conducir, andar en bicicleta o manejar máquinas.

Información general sobre la seguridad y la eficacia del uso de Probirase®

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 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

3. ¿CÓMO DEBO TOMAR PROBIRASE®?

Probirase® se administra por vía oral (por boca).

Tome Probirase® exactamente como se lo indicó su médico, a las horas del día que correspondan, respetando la dosis y la duración.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Trague el(los) comprimido(s) entero(s). No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que pueden tener un sabor muy amargo. Informe a su médico si tiene problemas para tragar los comprimidos.

Si su hijo toma Probirase®, el médico que lo atiende decidirá la dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

Probirase® se debe tomar siempre en combinación con otros medicamentos utilizados contra la hepatitis C siguiendo las indicaciones de su médico.

Si vomita en **menos de 2 horas** después de tomar Probirase®, tome otra dosis. Si vomita tras **más de 2 horas** después de tomar Probirase®, no es necesario que tome otra dosis hasta la próxima dosis que tiene programada de forma regular.

Problemas renales

Informe a su médico si padece problemas renales o si está en tratamiento de diálisis.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

Si toma más de la dosis recetada, debe consultar inmediatamente a su médico o al centro de intoxicaciones. Lleve con usted el blíster de comprimidos de Probirase®.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777**

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis:

- **y se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma Probirase® habitualmente, debe tomar la dosis lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **y se da cuenta tras 18 horas o más** desde el momento en que toma Probirase® habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis en un corto intervalo de tiempo).

No interrumpa el tratamiento con Probirase®

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que los medicamentos se encuentren en las condiciones óptimas para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER PROBIRASE®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque notodas las personas los sufran.

Probirase® puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

- Reactivación del virus de la Hepatitis B
- Cuando tome Probirase® en combinación con amiodarona (un medicamento utilizado para problemas de corazón), usted puede sufrir uno o más de los siguientes efectos adversos:
 - ritmo cardiaco lento o irregular, o problemas con el ritmo cardiaco
 - falta de aliento o empeoramiento de la falta de aliento que ya tuviera usted

Informe a su médico si percibe alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento.

Cuando tome Probirase® con ribavirina o con peginterferón alfa junto con ribavirina, puede sufrir uno o más de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre, escalofríos, síntomas similares a la gripe
- diarrea, náuseas, vómitos
- problemas para dormir (insomnio)
- cansancio e irritabilidad
- dolor de cabeza
- erupción, picor en la piel
- pérdida de apetito, disminución del apetito
- sensación de mareo
- dolores musculares, dolor en las articulaciones
- falta de aliento, tos

Los análisis de sangre también pueden mostrar:

- disminución del recuento de glóbulos rojos en la sangre (anemia); entre sus signos se pueden encontrar cansancio, dolores de cabeza, falta de aliento al realizar esfuerzos
- disminución del recuento de glóbulos blancos en la sangre (neutropenia); entre sus signos se pueden encontrar contraer más infecciones de lo habitual, incluidos fiebre y escalofríos, o dolor de garganta o úlceras en la boca
- disminución del recuento de plaquetas en la sangre
- cambios en el hígado (como muestra el aumento de la cantidad de una sustancia llamada bilirrubina en la sangre)

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- cambios del estado de ánimo, depresión, ansiedad y agitación
- visión borrosa
- dolores de cabeza intensos (migraña), pérdida de la memoria, pérdida de la concentración
- pérdida de peso
- falta de aliento al realizar esfuerzos
- molestias abdominales, estreñimiento, sequedad de boca, indigestión, reflujo ácido
- caída y afinamiento del cabello
- sequedad de la piel

- dolor de espalda, espasmos musculares
- dolor en el pecho, debilidad
- resfriados (nasofaringitis)

Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento con sofosbuvir:

La frecuencia de los siguientes efectos adversos no se conoce (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- erupción generalizada grave con descamación de la piel que puede ir acompañada de fiebre, síntomas similares a la gripe, ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales (síndrome de Stevens-Johnson).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

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

Comunicación de efectos adversos

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. PRESENTACIÓN

Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

6. CONSERVACIÓN

Conservar desde 15°C hasta 30°C, en su envase original.

- Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas”.

“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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com”.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN**

**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

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

“Fecha de revisión última.....”



ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060



ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-41354182- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N57.811.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.12 15:41:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.12 15:41:14 -03:00