



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-8199-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 13 de Agosto de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000074-17-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000074-17-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízase a la firma **DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL** la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial **SOFOSBUVIR LAZAR** y nombre/s genérico/s **SOFOSBUVIR**, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma **DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL**.

**ARTÍCULO 2°.-** Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 21/03/2017 11:09:04**, **PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 21/03/2017 11:09:04**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 21/03/2017 11:09:04**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 21/03/2017 11:09:04**.

**ARTÍCULO 3°.-** En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: **“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”**, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

**ARTÍCULO 4°.-** Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

**ARTÍCULO 5°.-** La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

**ARTÍCULO 6°.-** Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000074-17-7**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.08.13 11:40:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT  
30715117564  
Date: 2018.08.13 11:40:13 -0300'

# LAZAR

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### INFORMACION PARA EL PACIENTE

**SOFOSBUVIR LAZAR®**  
**SOFOSBUVIR 400 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **SOFOSBUVIR LAZAR®** contiene:

Sofosbuvir	400,0000 mg
Excipientes	C.S.

**Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar SOFOSBUVIR LAZAR® y cada vez que reponga el medicamento.**

- Podría haber información nueva.
- Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.
- SOFOSBUVIR LAZAR® se utiliza en combinación con otros medicamentos antivirales.
- Cuando tome SOFOSBUVIR LAZAR® con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, también debe leer los prospectos de esos medicamentos.
- La información consignada en este folleto de Información para el paciente trata sobre el uso de SOFOSBUVIR LAZAR® con ribavirina y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

### ¿QUÉ ES SOFOSBUVIR LAZAR®?

SOFOSBUVIR LAZAR® es un medicamento que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar la infección crónica del virus de la hepatitis C en adultos.

No se sabe si SOFOSBUVIR LAZAR® es seguro y eficaz en menores de 18 años de edad.

### ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Antes de tomar SOFOSBUVIR LAZAR®, informe a su médico si usted:

- Tiene problemas hepáticos aparte de la infección por hepatitis C.
- Se ha sometido a un trasplante de hígado.
- Tiene problemas renales graves o recibe diálisis.
- Tiene VIH.
- Tiene cualquier otra afección médica.

# LAZAR

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con ribavirina, también debe leer el prospecto de la ribavirina para obtener información importante sobre el embarazo.

- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si SOFOSBUVIR LAZAR® pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebe si decide tomar SOFOSBUVIR LAZAR®.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que utiliza, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Los demás medicamentos pueden afectar la manera en que actúa SOFOSBUVIR LAZAR®.

No debe tomar SOFOSBUVIR LAZAR® si también está tomando otros medicamentos que contienen Sofosbuvir.

Especialmente, informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Amiodarona
- Carbamazepina
- Oxcarbazepina
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Rifabutina
- Rifampicina
- Rifapentina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que contenga hierba de San Juan.
- Tipranavir

Conozca los medicamentos que utiliza. Haga una lista de sus medicamentos y muéstrésela a su médico y al farmacéutico cuando le receten un medicamento nuevo.

## ¿CÓMO DEBO TOMAR SOFOSBUVIR LAZAR®?

- Tome un comprimido (400 mg) de SOFOSBUVIR LAZAR® una vez por día solamente, con o sin alimentos.

- Tome SOFOSBUVIR LAZAR® exactamente como se lo indique su médico. No modifique su dosis, a menos que se lo indique su médico.

- No interrumpa el uso de SOFOSBUVIR LAZAR® sin antes hablar con su médico. Si cree que existe un motivo para interrumpir el uso de SOFOSBUVIR LAZAR®, hable con su médico antes de hacerlo.

- Si olvida una dosis de SOFOSBUVIR LAZAR®, tome la dosis omitida en cuanto lo recuerde ese mismo día. No tome más de 1 comprimido (400 mg) de SOFOSBUVIR LAZAR® en un mismo día. Tome la próxima dosis de SOFOSBUVIR LAZAR® en su horario habitual al día siguiente.

- Si toma una cantidad excesiva de SOFOSBUVIR LAZAR®, inmediatamente llame a su médico o diríjase a la sala de urgencias del hospital más cercano.

# LAZAR

“Ante la posibilidad de una sobredosificación, llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

Hospital de Pediatría "Ricardo Gutiérrez" (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6048 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Gerasimov (011) 4944-8650

Hospital de Niños San Martín (011) 4961-6001

## EFFECTOS INDESEABLES

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SOFOSBUVIR LAZAR®?

Los efectos secundarios más comunes de SOFOSBUVIR LAZAR® al utilizarlo en combinación con ribavirina incluyen:

- Cansancio
- Dolor de cabeza

Los efectos secundarios más comunes de SOFOSBUVIR LAZAR® al utilizarlo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina incluyen:

- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Dificultad para dormir
- Recuento bajo de glóbulos rojos

Informe a su médico si presenta algún efecto secundario que le provoca molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SOFOSBUVIR LAZAR®. Para obtener más información, consulte a su médico o al farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional acerca de los efectos secundarios.

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted 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 al 0800-333-1234

¿Tiene Ud. alguna pregunta?

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

[www.lazar.com.ar](http://www.lazar.com.ar)

ANMAT Responde

0800-333-1234

# LAZAR

## ¿CÓMO DEBO CONSERVAR SOFOSBUVIR LAZAR®?

- Conserve SOFOSBUVIR LAZAR® a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- Mantenga SOFOSBUVIR LAZAR® en su envase original.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO  
Mantenga SOFOSBUVIR LAZAR® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

Información general sobre el uso seguro y eficaz de SOFOSBUVIR LAZAR®

No se sabe si el tratamiento con SOFOSBUVIR LAZAR® evitará que contagie el virus de la hepatitis C a otras personas durante el tratamiento. Hable con su médico acerca de las maneras de evitar el contagio de la hepatitis C.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en un folleto de Información para el paciente. No utilice SOFOSBUVIR LAZAR® para tratar una afección para la cual no se ha recetado.

No administre SOFOSBUVIR LAZAR® a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted; podría ser perjudicial para ellos.

Si desea obtener más información sobre SOFOSBUVIR LAZAR®, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o al farmacéutico que le proporcionen la información sobre SOFOSBUVIR LAZAR® redactada para profesionales de la salud.

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

### Presentaciones:

Envase conteniendo 28 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



CASAS Daniela Andrea  
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E  
INDUSTRIAL  
CUIT 30501190620  
Gerencia

Página 4 de 4



# LAZAR

PROYECTO DE PROSPECTO

SOFOSBUVIR LAZAR<sup>®</sup>  
SOFOSBUVIR 400 mg  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de SOFOSBUVIR LAZAR<sup>®</sup> contiene:

Sofosbuvir	400,0000 mg
Manitol	360,0000 mg
Celulosa microcristalina PH 102	356,0000 mg
Croscarmelosa sódica	60,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,0000 mg
Estearato de magnesio	18,0000 mg
Alcohol polivinílico	15,880 mg
Dióxido de titanio	9,9250 mg
Polietilenglicol 3350	8,0591 mg
Talco	5,8359 mg
Óxido de hierro amarillo	0,3000 mg

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa; código ATC: J05AX15

## INDICACIONES

SOFOSBUVIR LAZAR<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1, 2, 3 o 4, como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

SOFOSBUVIR LAZAR<sup>®</sup> (Sofosbuvir), es un análogo nucleotídico inhibidor de la polimerasa NSSB del VHC.

### Mecanismo de acción

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

### Farmacocinética

Absorción. Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del Sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS-331007 en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Luego de la administración oral, el Sofosbuvir se absorbió y alcanzó la concentración plasmática máxima al cabo de ~0,5-2 horas posteriores a la dosis, independientemente del nivel de dosis. La concentración plasmática máxima del GS-331007 se observó entre las 2 y las 4 horas posteriores a la dosis. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por los genotipos 1 a 6 del VHC a quienes se les coadministró ribavirina (con o sin interferón pegilado), los



# LAZAR

valores medios geométricos en estado estacionario del  $ABC_{0-24}$  fueron de 969 ng•hr/ml para el Sofosbuvir (N=838) y de 6790 ng•hr/ml para el GS-331007 (N=1695). En comparación con los sujetos sanos a quienes se les administró Sofosbuvir como monoterapia (N=272), el  $ABC_{0-24}$  del Sofosbuvir fue un 60% más alta y el  $ABC_{0-24}$  del GS-331007 fue un 39% más baja, respectivamente, en los sujetos infectados por el VHC. Las ABC correspondientes al Sofosbuvir y al GS-331007 son casi proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 200 mg a 1200 mg.

Efecto de los alimentos. SOFOSBUVIR LAZAR® puede administrarse independientemente de los alimentos.

Distribución. Aproximadamente el 61-65% del Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas, y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el intervalo de 1 microgramo/ml a 20 microgramos/ml. La unión del GS-331007 a las proteínas fue mínima en el plasma humano.

Metabolismo. El Sofosbuvir se metaboliza en gran medida en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía de activación metabólica involucra una hidrólisis secuencial de la fracción éster carboxílico catalizada por la catepsina A (CatA) o la carboxilesterasa 1 (CES1) humanas, y una escisión del fosoramidato mediada por la proteína de unión a nucleótidos de triadas de histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación mediada por la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación hace que se forme el metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede volver a fosforilarse de manera eficaz y carece de actividad anti VHC in vitro. Después de una dosis oral única de 400 mg de Sofosbuvir- $[^{14}C]$ , el Sofosbuvir y el GS-331007 representaron aproximadamente el 4% y mayor que 90% de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco (suma de los valores de ABC ajustados en función del peso molecular correspondientes al Sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente. Eliminación. Luego de administrar una dosis oral única de 400 mg de Sofosbuvir- $[^{14}C]$ , la recuperación total media de la dosis fue superior al 92%, y consistió en aproximadamente un 80%, 14% y 2,5% de sustancia recuperada en la orina, las heces y el aire exhalado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de Sofosbuvir que se recuperó en la orina consistió en el 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 para el GS-331007. La mediana de las semividas terminales del Sofosbuvir y del GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Poblaciones específicas

Raza. El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al Sofosbuvir y al GS-331007.

Sexo. No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los hombres y las mujeres con respecto al Sofosbuvir y al GS-331007.

Pacientes pediátricos. No se ha establecido la farmacocinética del Sofosbuvir en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos. El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC mostró que, dentro del intervalo etario analizado (de 19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición al Sofosbuvir y al GS-331007.

Pacientes con disfunción renal. La farmacocinética del Sofosbuvir se estudió luego de administrar una dosis única de 400 mg de Sofosbuvir a sujetos VHC negativos con disfunción renal leve (TFGe entre 50 y menor que 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (TFGe entre 30 y menor que 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y a sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe mayor que 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el  $ABC_{0-inf}$  del Sofosbuvir fue un 61%, 107% y 171% más alta en los casos de disfunción renal leve, moderada y grave, mientras que el  $ABC_{0-inf}$  del GS-331007 fue un 55%, 88% y

# LAZAR

451% más alta, respectivamente. En los sujetos con ERT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el ABC<sub>0-inf</sub> del Sofosbuvir y del GS-331007 fue un 28% y 1280% más alta al administrar el Sofosbuvir una hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60% y 2070% más alta al administrar el Sofosbuvir una hora después de la hemodiálisis, respectivamente. Con una sesión de hemodiálisis de 4 horas, se elimina aproximadamente el 18% de la dosis administrada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOFOSBUVIR LAZAR® en pacientes con disfunción renal grave o ERT. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver Posología y administración y Uso en poblaciones específicas].

**Pacientes con disfunción hepática.** La farmacocinética del Sofosbuvir se estudió luego de administrar dosis de 400 mg de Sofosbuvir durante 7 días a sujetos infectados por el VHC con disfunción hepática moderada y grave (clases B y C de Child- Pugh). En comparación con los sujetos con función hepática normal, el ABC<sub>0-24</sub> del Sofosbuvir fue un 126% y 143% más alta en los casos de disfunción hepática moderada y grave, mientras que el ABC<sub>0-24</sub> del GS-331007 fue un 18% y 9% más alta, respectivamente. El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la cirrosis no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al Sofosbuvir y al GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de SOFOSBUVIR LAZAR® en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada y grave.

**Evaluación de interacciones medicamentosas.** Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos gp-P- y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores de gp-P en el intestino (por ejemplo, rifampicina o la hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de Sofosbuvir, lo que lleva a una reducción de efecto terapéutico de SOFOSBUVIR LAZAR®, y por lo tanto el uso concomitante con SOFOSBUVIR LAZAR® no se recomienda. La coadministración de SOFOSBUVIR LAZAR® con fármacos que inhiben la gp-P y/o PRCM puede aumentar la concentración plasmática de Sofosbuvir sin aumentar la concentración plasmática de GS-331007; en consecuencia, SOFOSBUVIR LAZAR® se puede coadministrar con gp-P y/o inhibidores de la PRCM. Sofosbuvir y GS-331 007 no son inhibidores de la gp-P y PRCM y por lo tanto no se espera que aumente la exposición de los fármacos que son sustratos de estos transportadores. La vía de activación metabólica intracelular de Sofosbuvir está mediada por lo general por hidrolasas de baja afinidad y de alta capacidad y las vías de fosforilación de nucleótidos que son poco probable que sean afectadas por las drogas concomitantes (ver Precauciones – Interacciones medicamentosas).

## Microbiología

**Mecanismo de acción.** El Sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN NS5B del VHC, que es fundamental para la replicación viral. El Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza a nivel intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede incorporarse al ARN del VHC por acción de la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En un análisis bioquímico, el GS-461203 inhibió la actividad de la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a del VHC con valores de CI<sub>50</sub> que variaron de 0,7 a 2,6 micromolar. GS-461203 tampoco es un inhibidor de las ADN y ARN polimerasas humanas ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial.

**Actividad antiviral.** En análisis de replicones del VHC, los valores de CE<sub>50</sub> del Sofosbuvir frente a los replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y los replicones 1b quiméricos que codifican la NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a variaron de 0,014 a 0,11 micromolar. La mediana de los valores de CE<sub>50</sub> del Sofosbuvir frente a los replicones quiméricos que codifican las secuencias de la NS5B obtenidos de aislamientos clínicos fue de 0,062 micromolar para el genotipo 1a (intervalo: 0,029 0,128 micromolar; N=67), 0,102 micromolar para el genotipo 1b (intervalo:

# LAZAR

0,045 0,170 micromolar; N=29), 0,029 micromolar para el genotipo 2 (intervalo: 0,014 0,081 micromolar; N=15) y 0,081 micromolar para el genotipo 3a (intervalo: 0,024 0,181 micromolar; N=106). En ensayos de virus infecciosos, los valores de CE<sub>50</sub> del Sofosbuvir frente a los genotipos 1a y 2a fueron de 0,03 y 0,02 micromolar, respectivamente. La presencia del 40 % de suero humano no tuvo ningún efecto en la actividad anti-VHC del Sofosbuvir. La evaluación del Sofosbuvir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC de las células de replicones.

**Resistencia.** En cultivo celular: Se han seleccionado replicones del VHC con susceptibilidad reducida al Sofosbuvir en cultivo celular para varios genotipos, incluidos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida al Sofosbuvir estuvo asociada con la sustitución principal S282T de la NS5B en todos los genotipos de replicones examinados. Se desarrolló una sustitución M289L junto con la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la susceptibilidad al Sofosbuvir entre 2 y 18 veces, además de reducir la capacidad de replicación viral entre el 89 % y el 99 % en comparación con el tipo natural correspondiente. En análisis bioquímicos, la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresó la sustitución S282T mostró una susceptibilidad reducida al GS-461203 en comparación con los tipos naturales respectivos.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis recomendada

La dosis recomendada de SOFOSBUVIR LAZAR® consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos. Administrar SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la siguiente tabla, se indica el régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada con SOFOSBUVIR LAZAR®. Para pacientes co-infectados VHC/HIV-1, seguir las recomendaciones de dosis de la siguiente tabla. Remitirse a Interacciones medicamentosas para recomendaciones de dosis de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

### Regímenes de tratamiento recomendados y duración

Población de Pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4	SOFOSBUVIR LAZAR® + peginterferón alfa <sup>a</sup>	12 semanas
Genotipo 2	SOFOSBUVIR LAZAR® + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Genotipo 3	SOFOSBUVIR LAZAR® + ribavirina <sup>b</sup>	24 semanas

a. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.

b. La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (ClCr ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

Pacientes con VHC genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. El tratamiento con SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferon. La decisión con respecto al tratamiento debe

# LAZAR

orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado. Administrar SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante.

## Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de SOFOSBUVIR LAZAR®. Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa merme o disminuya en severidad. Consulte la ficha técnica de peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

## Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con SOFOSBUVIR LAZAR®, también debe suspenderse el uso de SOFOSBUVIR LAZAR®.

## Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] menor que 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del Sofosbuvir [ver Uso en poblaciones específicas y Farmacocinética].

## CONTRAINDICACIONES

Cuando se administre SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

## ADVERTENCIAS

### Generales

Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el VHC.

En la experiencia durante su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar Amiodarona con Sofosbuvir en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía Sofosbuvir (Ledipasvir/Sofosbuvir). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueantes o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Generalmente, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el VHC. Se desconoce el mecanismo para este efecto. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOFOSBUVIR LAZAR® en

# LAZAR

combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará SOFOSBUVIR LAZAR® y otro antiviral de acción directa:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con otro AAD y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con un AAD también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener una evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasi-desmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria [ver Reacciones adversas, Interacciones medicamentosas]. Riesgo de efecto terapéutico reducido debido al uso de inductores de gp-P.

Los fármacos que son inductores de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de Sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR LAZAR®. No se recomienda el uso de rifampicina y la hierba de San Juan con SOFOSBUVIR LAZAR® [ver Interacciones medicamentosas].

## Riesgos asociados con tratamiento combinado

Debido a que SOFOSBUVIR LAZAR® se utiliza en combinación con otros fármacos antivirales para el tratamiento de la infección por VHC, consulte la información de prescripción de estos fármacos utilizados en combinación con SOFOSBUVIR LAZAR®. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos fármacos también se aplican a su uso en el tratamiento combinado con SOFOSBUVIR LAZAR®.

## Productos relacionados no recomendados

No se recomienda el uso de SOFOSBUVIR LAZAR® con otros productos que contengan Sofosbuvir.

## PRECAUCIONES

### Interacciones medicamentosas

Interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Sofosbuvir es un sustrato del transportador de drogas gp-P y proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que el metabolito predominante en circulación GS-331007, no lo es. Los fármacos que son inductores de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de Sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de SOFOSBUVIR LAZAR®; por ello el uso concomitante con SOFOSBUVIR LAZAR® no es recomendado [ver Advertencias]. La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con SOFOSBUVIR LAZAR® se resumen en la siguiente tabla. La tabla no es una lista exclusiva [ver Advertencias y Farmacocinética].

Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista.

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración (b)	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y Sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOFOSBUVIR LAZAR® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco [ver Reacciones adversas].
Anticonvulsivos: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	sofosbuvir GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR LAZAR® con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de Sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR LAZAR®. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	sofosbuvir GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR LAZAR® con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de Sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR LAZAR®. No se recomienda la coadministración. La coadministración de SOFOSBUVIR LAZAR® con rifampicina, un inductor de la gp P intestinal, no se recomienda [ver Advertencias].
Suplementos herbarios: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	sofosbuvir GS-331007	SOFOSBUVIR LAZAR® no debe administrarse con hierba de san Juan, un inductor potente de la gp P intestinal [ver Advertencias].
Inhibidores de la proteasa del VIH: tipranavir/ritonavir	sofosbuvir GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR LAZAR® con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de Sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR LAZAR®. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. = disminución.

Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con SOFOSBUVIR LAZAR®

Además de los fármacos incluidos en la tabla anterior, se evaluaron las interacciones entre Sofosbuvir y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los

# LAZAR

fármacos [ver Farmacocinética]: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

## Carcinogénesis y mutagénesis.

Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa: Consulte la información de prescripción de ribavirina y / o peginterferón alfa para obtener información sobre la carcinogénesis y mutagénesis. El Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de análisis in vitro o in vivo, que incluyó pruebas de mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana y micronúcleos de ratón in vivo. Se realizaron estudios de carcinogénesis con Sofosbuvir en ratones y ratas, los que tuvieron dos años de duración. A los ratones machos se les administraron dosis de hasta 200 mg/kg/día, y de hasta 600 mg/kg/día a las hembras; mientras que tanto las ratas macho como las hembras recibieron dosis de hasta 750 mg/kg/día. No se observaron incrementos en la incidencia de neoplasias vinculadas a medicamentos con las dosis más altas evaluadas en ratones y ratas, las que dieron lugar a una exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces mayor (en ratones macho y hembra, respectivamente) y 13 y 17 veces mayor (en ratas macho y hembra, respectivamente) que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

## Deterioro de la fertilidad

Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa: Consulte la información de prescripción de ribavirina y / o peginterferón para obtener información sobre el deterioro de la fertilidad. El Sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad cuando se evaluó en ratas. Con la dosis más alta evaluada, la exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS-331007 fue aproximadamente 8 veces mayor que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

Categoría B para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con Sofosbuvir en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, SOFOSBUVIR LAZAR® debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Si SOFOSBUVIR LAZAR® se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja femenina está embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener más información sobre el uso en hombres y mujeres en edad fértil. Datos en animales: No se han observado efectos en el desarrollo fetal de ratas y conejos que recibieron las dosis más altas evaluadas. En las ratas y los conejos, la exposición según el área bajo la curva (ABC) al metabolito predominante en circulación GS-331007 aumentó durante el transcurso de la gestación aproximadamente de 5 a 10 veces y de 12 a 28 veces más que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada, respectivamente.

### Madres en período de lactancia

No se sabe si el Sofosbuvir y sus metabolitos se encuentran presentes en la leche materna humana. El metabolito predominante en circulación GS-331007 fue el componente principal observado en la leche de las ratas que lactaban, sin efecto en las crías amamantadas. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre

# LAZAR

para la utilización de SOFOSBUVIR LAZAR® y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño amamantado de la droga o de la condición materna subyacente. Si SOFOSBUVIR LAZAR® se administra en un régimen con ribavirina, la información de la ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción ribavirina para obtener más información sobre el uso en madres lactantes.

## Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del Sofosbuvir en menores de 18 años de edad.

## Uso geriátrico

Las tasas de respuesta observadas en los sujetos mayores de 65 años fueron similares a las de los sujetos más jóvenes en los diversos grupos de tratamiento. No se aconseja un ajuste de la dosis de SOFOSBUVIR LAZAR® en los pacientes gerontes [ver Farmacología clínica].

## Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis de SOFOSBUVIR LAZAR® en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia del Sofosbuvir en pacientes con disfunción renal grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o que requieren hemodiálisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver Posología y modo de administración y Farmacocinética]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con ClCr <50 ml/min.

## Disfunción hepática.

No se requiere un ajuste de la dosis de SOFOSBUVIR LAZAR® en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh) [ver Farmacocinética]. No se han establecido la seguridad ni la eficacia del Sofosbuvir en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en casos de descompensación hepática.

## Pacientes luego de un trasplante de hígado

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del Sofosbuvir en pacientes luego de un trasplante de hígado.

## Pacientes con infección por VHC con genotipo 5 o 6

Los datos disponibles sobre los sujetos infectados por el genotipo 5 o 6 del VHC son insuficientes para emitir recomendaciones sobre la administración de dosis.

## REACCIONES ADVERSAS

- Bradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el VHC [ver Advertencias].

## Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las



tasas observadas en la práctica. Cuando Sofosbuvir se administra con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información de prescripción correspondiente para una descripción de las reacciones adversas asociadas a su uso.

La evaluación de la seguridad del Sofosbuvir se basó en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron:

- 650 sujetos que recibieron politerapia con Sofosbuvir + ribavirina (RBV) durante 12 semanas.
- 98 sujetos que recibieron politerapia con Sofosbuvir + ribavirina durante 16 semanas.
- 250 sujetos que recibieron politerapia con Sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas.
- 327 sujetos que recibieron politerapia con Sofosbuvir + peginterferón (Peg IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas.
- 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y
- 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4% para los sujetos que recibieron placebo, 1% para los sujetos que recibieron Sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, menor que el 1% para los sujetos que recibieron Sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas, 11% para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2% para los sujetos que recibieron Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20%) para la politerapia con Sofosbuvir + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza.

Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20%) para la politerapia con Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Eventos adversos (todos los grados y sin tener en cuenta la causalidad) informados en  $\geq 15\%$  de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento con VHC.

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	Sofosbuvir + RBVa	Sofosbuvir + RBVa	Peg IFN alfa + RBVb	Sofosbuvir Peg IFN alfa + RBVa
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
Dolor de cabeza	20 %	24 %	30 %	44 %	36 %
Náuseas	18 %	22 %	13 %	29 %	34 %
Insomnio	4 %	15 %	16 %	29 %	25 %
Prurito	8 %	11 %	27 %	17 %	17 %

# LAZAR

Anemia	0 %	10 %	6 %	12 %	21 %
Astenia	3 %	6 %	21 %	3 %	5 %
Erupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
Disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
Escalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
Enfermedad pseudogripal	3 %	3 %	6 %	18 %	16 %
Pirexia	0 %	4 %	4 %	14 %	18 %
Diarrea	6 %	9 %	12 %	17 %	12 %
Neutropenia	0 %	<1 %	<1 %	12 %	17 %
Mialgia	0 %	6 %	9 %	16 %	14 %
Irritabilidad	1 %	10 %	10 %	16 %	13 %

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban  $\geq$ 75 kg).
- b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían Sofosbuvir.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menor que el 1%)

Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos que el 1% de los sujetos que recibieron Sofosbuvir bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos. Pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos. Depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Anomalías de laboratorio

Se describen a continuación los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se ha confeccionado una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados.

# LAZAR

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas  N=71	Sofosbuvir + RBVa 12 semanas  N=647	Sofosbuvir + RBVa 24 semanas  N=250	Peg IFN alfa + RBVb 12 semanas  N=242	Sofosbuvir +Peg IFN alfa + RBVa 24 semanas  N=327
Hemoglobina (g/dl)					
<10	0	8 %	6 %	14 %	23 %
<8,5	0	1 %	<1 %	2 %	2 %
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /l)					
≥0,5 - <0,75	1 %	<1 %	0	12 %	15 %
<0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)					
≥25 - <50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %
<25	0	0	0	0	0

- Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).
- Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina. No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1%, 3% y 3% de los sujetos de los grupos 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 el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatinacinasas. Se observó una elevación asintomática de la creatinacinasas en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos que el 1%, 1% y 2% de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y Sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasa.

# LAZAR

Se observó una elevación asintomática de lipasa en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en menos que el 1%, 2%, 2% y 2% de los sujetos de los grupos 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.

Pacientes Co-infectados con VHC / VIH-1.

El perfil de seguridad en sujetos co infectados con VHC/VIH-1 fue similar a la observada en sujetos mono-infectados por el VHC. Se observó aumento de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (94%) de los sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos tenía aumentos concomitantes de transaminasas. Entre los sujetos que no tomaron atazanavir, se observó en 2 (1,5%) sujetos un aumento de bilirrubina total, grado 3 o 4, similar a la tasa observada en los sujetos mono infectados por el VHC que reciben Sofosbuvir + ribavirina en ensayos de fase 3.

Experiencia durante la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Sofosbuvir después de su aprobación. Las reacciones que se presentan durante la comercialización son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado; por lo tanto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos. Se ha informado la presentación de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona e inician tratamiento con Sofosbuvir en combinación con otro antiviral de acción directa contra el VHC [ver Advertencias, Interacciones medicamentosas].

## SOBREDOSIS

No se dispone de ningún antídoto específico para la sobredosis con Sofosbuvir. En caso de sobredosis, debe monitorearse al paciente para detectar cualquier evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con SOFOSBUVIR LAZAR® consiste en medidas generales complementarias, que incluyen monitorear los signos vitales y también observar el estado clínico del paciente. Con una sesión de hemodiálisis de 4 horas, se 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.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

Conservación

Debe conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C.

Presentaciones:

Envase conteniendo 28 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

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

# LAZAR

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....



CASAS Daniela Andrea  
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E  
INDUSTRIAL  
CUIT 30501190620  
Gerencia

Página 14 de 14



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

# LAZAR

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

Para blisters x 7 y x 10

SOFOSBUVIR LAZAR®  
SOFOSBUVIR 400 mg  
Industria Argentina  
Lote:..... Vence:.....



CASAS Daniela Andrea  
CUIL 27182854218



DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E  
INDUSTRIAL  
CUIT 30501190620  
Gerencia

Página 1 de 1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

# LAZAR

## PROYECTO DE ESTUCHE

SOFOSBUVIR LAZAR®  
SOFOSBUVIR 400 mg  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Contenido:  
28 comprimidos recubiertos

### Composición:

Cada comprimido recubierto de SOFOSBUVIR LAZAR® contiene:

Sofosbuvir	400,0000 mg
Manitol	360,0000 mg
Celulosa microcristalina PH 102	356,0000 mg
Croscarmelosa sódica	60,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,0000 mg
Estearato de magnesio	18,0000 mg
Alcohol polivinílico	15,880 mg
Dióxido de titanio	9,9250 mg
Polietilenglicol 3350	8,0591 mg
Talco	5,8359 mg
Óxido de hierro amarillo	0,3000 mg

Posología  
Ver prospecto adjunto.

Conservación  
Debe conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C.

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

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:.....  
Vence:.....

# LAZAR

SOFOSBUVIR LAZAR®  
SOFOSBUVIR 400 mg  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Contenido:  
100 comprimidos recubiertos

Composición:

Cada comprimido recubierto de SOFOSBUVIR LAZAR® contiene:

Sofosbuvir	400,0000 mg
Manitol	360,0000 mg
Celulosa microcristalina PH 102	356,0000 mg
Croscarmelosa sódica	60,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,0000 mg
Estearato de magnesio	18,0000 mg
Alcohol polivinílico	15,8880 mg
Dióxido de titanio	9,9990 mg
Polietilenglicol 3350	6,591 mg
Talco	5,8359 mg
Óxido de hierro amarillo	0,3000 mg

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservación

Debe conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30°C.

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

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Lote:.....

Vence:.....



CASAS Daniela Andrea  
CUIL 27182854218

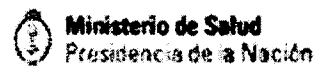


DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E  
INDUSTRIAL  
CUIT 30501190620  
Gerencia



Página 2 de 2





14 de agosto de 2018

**DISPOSICIÓN N° 8199**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58765**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000074-17-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
SOFOSBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	653039

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AA1), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 369  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 13 DE AGOSTO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 8199**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58765**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: DR. LAZAR Y CIA. S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL

Nº de Legajo de la empresa: 6535

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: SOFOSBUVIR LAZAR

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SOFOSBUVIR 400 mg

<b>Excipiente (s)</b>
MANITOL 360 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 356 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 60 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 9,925 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 8,0591 mg CUBIERTA 1
TALCO 5,8359 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,3 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 15,88 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: CADA BLÍSTER CONTIENE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PARA LA VENTA)

CADA BLÍSTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PARA USO HOSPITALARIO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO EL ÚLTIMO PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 28, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: DEBE CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE, POR DEBAJO DE LOS 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX15

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOFOSBUVIR LAZAR ® está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1, 2, 3 o 4, como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VÉLEZ SANSFIELD 5853/5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VÉLEZ SANSFIELD 5853/5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

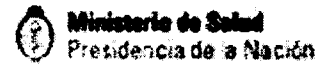
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I.	4149/15	AV. VÉLEZ SANSFIELD 5853/5855	MUNRO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000074-17-7



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1034AAD), CABA

