

## DISPOSICIÓN N° 13754



BUENOS AIRES, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000395-15-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. 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).

## DISPOSICIÓN N° 13754



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo 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:

## DISPOSICIÓN N° 13754



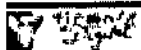
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. 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 XALYTOR y nombre/s genérico/s SOFOSBUVIR , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 14/11/2016 14:30:52, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 14/11/2016 14:30:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 15/11/2016 16:13:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 15/11/2016 16:13:43 .

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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



## DISPOSICIÓN N° 13754



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 22/09/2016 15:25:06

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 22/09/2016 15:25:06

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 22/09/2016 15:25:06

aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- 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 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000395-15-6

## DISPOSICIÓN N° 13754



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## Proyecto de Prospecto para el paciente

### Xalytor

#### Sofosbuvir 400 mg

#### Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Xalytor se emplea en combinación con otros medicamentos antivirales. Cuando tome Xalytor en combinación con ribavirina o peginterferon alfa y rebavirina, deberá leer también las guías de dichos medicamentos.

La información que se detalla en la presente Información para el paciente se basa en el uso de Xalytor con ribavirina y en combinación con peginterferon alfa y ribavirina.

#### ¿QUÉ ES XALYTOR?

- SOFOSBUVIR es un medicamento de venta con receta que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar la infección crónica (que dura mucho tiempo) del virus de la hepatitis C de genotipo 1, 2, 3,4 en adultos.

No se sabe si Sofosbuvir es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

#### ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

**Antes de tomar XALYTOR, 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.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar SOFOSBUVIR en combinación con ribavirina, también debe leer la guía del medicamento ribavirina para obtener información importante sobre el embarazo.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si SOFOSBUVIR pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebé si decide tomar SOFOSBUVIR.

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.

No debe tomar SOFOSBUVIR 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 cuando le receten un medicamento nuevo.

#### **¿Cómo debo tomar XALYTOR?**

- Tome 1 comprimido de XALYTOR 1 vez por día solamente, con o sin alimentos.
- Tome XALYTOR exactamente como se lo indique su médico. No modifique su dosis, a menos que se lo indique su médico.
- No interrumpa el uso de XALYTOR sin antes hablar con su médico. Si cree que existe un motivo para interrumpir el uso de XALYTOR, hable con su médico antes de hacerlo.
- Si olvida una dosis de XALYTOR, tome la dosis omitida en cuanto lo recuerde ese mismo día. No tome más de 1 comprimido (400 mg) de XALYTOR en un mismo día. Tome la próxima dosis de XALYTOR en su horario habitual al día siguiente.
- Si toma una cantidad excesiva de XALYTOR, inmediatamente llame a su médico o diríjase a la sala de urgencias del hospital más cercano.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con centros de toxicología:**

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 9652-6666/2247**
- **Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777**

## **EFFECTOS ADVERSOS**

### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Sofosbuvir?**

Los efectos secundarios más comunes al utilizarlo en combinación con ribavirina incluyen:

- Cansancio
- Dolor de cabeza

Los efectos secundarios más comunes de Sofosbuvir 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. Para obtener más información, consulte a su médico.

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.

### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de Xalytor**

No se sabe si el tratamiento con Sofosbuvir 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 para tratar una afección para la cual no se ha recetado. No administre Sofosbuvir a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted; podría ser perjudicial para ellos.

**Presentación:** Frascos conteniendo 28 y 84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos.

**Conservación:** conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....



**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración:

Laboratorio Frasca S.R.L., Galicia 2652/64/66, CABA

Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires

Donato Zurlo & CIA S.R.L., Virgilio 844, CABA

Acondicionado en:

Acondicionamiento primario:

LABORATORIOS ARGENPACK S.A., AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71, VILLA LYNCH (PDO).  
GRAL. SAN MA, BUENOS AIRES, CP: 1672, REPÚBLICA ARGENTINA,

VICROFER S.R.L., SANTA ROSA 3676, VICTORIA, BUENOS AIRES, CP: 1644, REPÚBLICA ARGENTINA,

GOSCOR NOVA S.A., AV. PRESIDENTE PERÓN 4671, SAN MARTIN, BUENOS AIRES, CP: 1650, REPÚBLICA ARGENTINA

DONATO, ZURLO & CIA S.R.L., VIRGILIO 844, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS., CP: 1407, REPÚBLICA ARGENTINA

Acondicionamiento secundario:

LABORATORIOS ARGENPACK S.A., AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71, VILLA LYNCH

VICROFER S.R.L., SANTA ROSA 3676, VICTORIA, BUENOS AIRES, CP: 1644, REPÚBLICA ARGENTINA,

DONATO, ZURLO & CIA S.R.L., VIRGILIO 84, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS., CP: 1407, REPÚBLICA ARGENTINA

GOSCOR NOVA S.A., AV. PRESIDENTE PERÓN 4671, SAN MARTIN, BUENOS AIRES, CP: 1650, REPÚBLICA ARGENTINA

**"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"**

Fecha última revisión...



*firma*  
*Digital*

PAPICCIO Cinthia Natali  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

*anmat*  
*firma*  
*Digital*

GUERRERO MEDINA Marcelo  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

## PROYECTO DE PROSPECTO

### XALYTOR SOFOSBUVIR 400 MG Comprimidos recubiertos Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sofosbuvir	400,0 mg
Manitol	360,0 mg
Celulosa Microcristalina	296,0 mg
Croscarmelosa Sódica	30,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	5,0 mg
Estearato de Magnesio	9,0 mg
Opadry HPII 85F28751*	32,5 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,5 mg

\*Componentes de OPADRY HP II 85F28751

Alcohol Polivinílico 40%	13 mg
Dióxido de Titanio 25%	8,125 mg
Polietilenglicol 20%	6,5 mg
Talco 15%	4,875 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de acción directa; código ATC: J05AX15

#### INDICACIONES Y USO

XALYTOR 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

##### Mecanismo de acción/ acción farmacológica

##### Propiedades farmacocinéticas

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

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir y su principal metabolito circulante GS-331007 se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Tras la administración oral, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la concentración plasmática máxima se observó unas 0,5-2 horas después de la administración, independientemente de la dosis. La concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó de 2 a 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 (n = 986), el AUC<sub>0-24</sub> 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 AUC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir y de GS-331007 fue un 57 % más alta y un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectados por el VHC.

### Efectos de los alimentos

Efecto de los alimentos. En comparación con las condiciones en ayuno, la administración de una dosis única de Sofosbuvir junto con una comida estandarizada de alto contenido graso no afectó de manera sustancial la C<sub>max</sub> ni el ABC del sofosbuvir. La exposición al GS-331007 no se vio alterada en presencia de la comida de alto contenido graso. Por lo tanto, Sofosbuvir 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. Después de una dosis única de 400 mg de sofosbuvir-[<sup>14</sup>C] en sujetos sanos, la relación sangre: plasma de la radiactividad-<sup>14</sup>C fue de aproximadamente 0,7.

### Metabolismo

Sofosbuvir metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo de los nucleósidos farmacológicamente activo GS-461203. La vía de activación metabólica engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizado por la catepsina A (CatA) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una 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 lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC in vitro. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, QYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, sofosbuvir y GS-331007 representaron aproximadamente el 4% y >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 única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

### Linealidad/No linealidad

La linealidad de la dosis de sofosbuvir y su principal metabolito, GS-331007, se evaluó en sujetos sanos en condiciones de ayuno. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

### Poblaciones especiales

*Sexo y raza:* No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas al sexo o la raza para sofosbuvir y GS-331007.

### Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir en los pacientes pediátricos.

**Pacientes de edad avanzada:** Los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos 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 ensayos clínicos con sofosbuvir incluyeron a 65 sujetos de edad igual o superior a 65 años.

**Pacientes con disfunción renal:** La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en sujetos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 50$  y  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (TFGe  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente.

En los sujetos con ERT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir y del GS-331007 fue un 28 % y 1280% más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % y 2070% más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente.

Con una sesión de hemodialidad 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 en pacientes con disfunción renal grave o ERT. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT

**Pacientes con disfunción hepática:** La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del fármaco durante 7 días en sujetos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de Child Pugh). En comparación con los sujetos con función hepática normal, el AUC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-24</sub> de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos 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.

#### **Posología y forma de administración**

La dosis recomendada de Xalator consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Administrar Sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de VHC. El régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia de combinación se proporciona en la Tabla 1.

En la Tabla 1 se indican los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con Sofosbuvir

Para los pacientes con co- infección VHC / VIH-1, siga las recomendaciones de dosificación de la Tabla 1. Consulte Interacciones medicamentosas para las recomendaciones de dosificación para VIH-1 medicamentos antivirales concomitantes

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia de combinación

<b>Población de pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Duración</b>
Genotipo 1 o 4	Sofosbuvir + peginterferón alfa <sup>a</sup> + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Genotipo 2	Sofosbuvir + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Genotipo 3	Sofosbuvir + ribavirina <sup>b</sup>	24 semanas

<sup>a</sup>Ver información de prescripción de peginterferón alfa para la recomendación de dosis para los pacientes HCC con el genotipo 1 o 4.

<sup>b</sup> La dosis de ribavirina está basada en el peso ( $< 75 \text{ kg} = 1,000 \text{ mg}$  y  $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$ ). La dosis diaria de ribavirina es administrada por vía oral en dos dosis divididas con alimentos. Los pacientes con disminución renal ( $\text{ClCr} \leq 50 \text{ ml / min}$ ) requieren reducción de la dosis de ribavirina; consulte la información de prescripción.

#### Pacientes con (VHC) genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en Interferón.

Sofosbuvir en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede ser considerado como una opción terapéutica para los pacientes con infección por genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón.

La decisión de tratamiento debe estar guiada por una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente individual.

#### Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático

Administrar Sofosbuvir en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante hepático, lo que ocurra primero, para evitar reinfección por el (VHC) posterior al trasplante

#### Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sofosbuvir

Si un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con peginterferon alfa y/o ribavirina, la dosis de peginterferón y/o ribavirina, debe interrumpirse, hasta que la reacción adversa merme o disminuya en severidad.

Consultar la Ficha Técnica de peginterferón y de ribavirina, para obtener información adicional sobre cómo reducir 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, también debe suspenderse el uso de sofosbuvir.

#### Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) o enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Cuando se utiliza Sofosbuvir en combinación con ribavirina o peginterferón alfa / ribavirina, las contraindicaciones aplicables a dichos agentes son aplicables a las terapias de combinación.

Se debe consultar la ficha técnica de ribavirina y peginterferón alfa para obtener la lista de contraindicaciones.

### **Advertencias y precauciones**

#### **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 NSSA) 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 cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con SOFOSBUVIR en 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 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 menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con SOFOSBUVIR 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 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 cuasi-desmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

#### Riesgos de efecto terapéutico reducido debido a inductores de gp.P

Los fármacos que son inductores de la gp.P en el intestino (rifampicina, hierba de San Juan, etc) pueden disminuir significativamente la concentración plasmática de sofosbuvir y en consecuencia reducir el efecto terapéutico. No se recomienda el uso de rifampicina e hierba de San Juan en conjunto con sofosbuvir.

#### Riesgos asociados con tratamiento combinado

Debido a que SOFOSBUVIR 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. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos fármacos también se aplican a su uso en el tratamiento combinado con SOFOSBUVIR.

#### Productos relacionados no recomendados

No se recomienda el uso de SOFOSBUVIR con otros productos que contengan sofosbuvir.

### **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; por ello el uso concomitante con SOFOSBUVIR no es recomendado. La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con SOFOSBUVIR se resumen en la siguiente Tabla. La tabla no es una lista exclusiva.

**Tabla de 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	Efecto de la concentración	Comentario clínico
<b>Antiarrítmicos:</b> Amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con SOFOSBUVIR 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 en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco [ver Reacciones adversas].
<b>Anticonvulsivos:</b> carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ Sofosbuvir ↓GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR. No se recomienda la coadministración.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina rifampicina rifapentina	↓ Sofosbuvir ↓GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR. No se recomienda la coadministración. La coadministración de SOFOSBUVIR con rifampicina, un inductor de la gp P intestinal, no se recomienda [ver Advertencias].
<b>Suplementos herbarios:</b> Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Sofosbuvir ↓GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR. No se recomienda la coadministración. La coadministración de SOFOSBUVIR con rifampicina, un inductor de la gp P intestinal, no se recomienda [ver Advertencias].
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH:</b> Tipranavir/ritonavir	↓ Sofosbuvir ↓GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOFOSBUVIR con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOFOSBUVIR. No se recomienda la coadministración.

- a. Esta tabla no es una lista exclusiva.  
b. ↓ disminución.

#### Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con SOFOSBUVIR

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

##### **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 debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Si SOFOSBUVIR 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.

##### Lactancia

No se sabe si 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 para la utilización de SOFOSBUVIR y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño amamantado de la droga o de la condición materna subyacente. Si SOFOSBUVIR 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 de ribavirina para obtener más información sobre el uso en madres lactantes.



#### Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOFOSBUVIR en niños menores de 18 años de edad.

#### Uso geriátrico

SOFOSBUVIR se administró a 90 sujetos de 65 años o más. 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 en los pacientes geriátricos [ver Farmacocinética].

#### Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis de SOFOSBUVIR en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOFOSBUVIR en pacientes con disfunción renal grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o que requirieron 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 CICr menor que 50 ml/min.

#### Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de SOFOSBUVIR 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 de SOFOSBUVIR en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en casos de descompensación hepática.

#### Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado.

Se estudió el efecto de SOFOSBUVIR en sujetos infectados por el VHC con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado en un ensayo clínico abierto en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOFOSBUVIR y la ribavirina administrados antes del trasplante para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante. El criterio de valoración principal del ensayo fue la respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT), definida como el nivel de ARN del VHC menor que límite inferior de cuantificación (lower limit of quantification, LLOQ) al cabo de 12 semanas de haber efectuado el trasplante. Los sujetos infectados por el VHC, independientemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que reúne los criterios de Milán (definidos como la presencia de un tumor con un diámetro máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelulares únicos y no más de tres nódulos tumorales, cada uno con un diámetro máximo de 3 cm, en pacientes con tumores múltiples y sin manifestaciones extrahepáticas del cáncer ni evidencia de invasión vascular del tumor) recibieron 400 mg de SOFOSBUVIR y 1000-1200 mg de ribavirina por día en función del peso durante 24-48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que sucediera en primera instancia. Se llevó a cabo un análisis provisional sobre 61 sujetos que recibieron SOFOSBUVIR y ribavirina; 45 sujetos tenían el genotipo 1 del VHC; 44 sujetos tenían un puntaje basal de Child-Pugh-Turcotte (CPT) inferior a 7 y todos los sujetos tenían un puntaje basal no ajustado hasta 14 en el modelo para enfermedad hepática terminal (model for end-stage liver disease, MELD). De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a un trasplante de hígado luego de hasta 48 semanas de tratamiento con SOFOSBUVIR y ribavirina; 37 sujetos tenían un nivel de ARN del VHC menor que LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT) es del 64% (23/36) en los 36 sujetos evaluables que alcanzaron el momento de evaluación a las 12 semanas posteriores al trasplante. El perfil de seguridad de SOFOSBUVIR y la ribavirina en los sujetos infectados por el VHC antes del trasplante de hígado fue similar al perfil observado en los sujetos tratados con SOFOSBUVIR y ribavirina en los ensayos clínicos de fase 3.

#### Pacientes luego de un trasplante de hígado

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de 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

### Resumen del perfil de seguridad

Durante el tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa y ribavirina, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas concordaron con el perfil de seguridad previsto para el tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

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

El porcentaje de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1,4 % para los sujetos que recibieron el placebo, del 0,5 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, del 0% para los sujetos que recibieron sofosbuvir + ribavirina durante 16 semanas, del 11,1 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y del 2,4 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

### Eficiencia clínica y seguridad

La eficacia de sofosbuvir se evaluó en cinco ensayos de fase 3 en un total de 1.568 sujetos con hepatitis C crónica de genotipos 1 a 6. Se realizó un ensayo en sujetos sin ningún tratamiento previo con hepatitis C crónica de genotipo 1, 4, 5 ó 6 en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina y los otros cuatro se efectuaron en sujetos con hepatitis C crónica de genotipo 2 ó 3 en combinación con ribavirina, incluyendo uno en sujetos sin ningún tratamiento previo, otro en sujetos que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón, otro en sujetos previamente tratados con una pauta de interferón y otro en todos los sujetos independientemente de sus antecedentes de tratamiento previo o de su capacidad para recibir tratamiento con interferón. Los sujetos de estos ensayos presentaban enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis. Sofosbuvir se administró a una dosis de 400 mg una vez al día. La dosis de ribavirina fue de 1.000-1.200 mg al día en función del peso, administrados en dos dosis divididas, y la dosis de peginterferón alfa 2a, en su caso, fue de 180 µg por semana. La duración del tratamiento era fija en cada ensayo y no estaba guiada por los niveles de ARN del VHC de los sujetos (ausencia de algoritmo guiado en función de la respuesta).

Durante los ensayos clínicos, los valores plasmáticos de ARN del VHC se midieron con la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0) para uso con el High Pure System. La prueba tenía un límite inferior de cuantificación (LIDC) de 25 UI/ml. La respuesta virológica sostenida (RVS) era el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC en todos los ensayos y se definió como niveles de ARN del VHC inferiores al LIDC a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12).

### Tabla de reacciones adversas

SOFOSBUVIR se ha estudiado principalmente 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 sujetos que recibieron sofosbuvir y ribavirina o sofosbuvir, ribavirina y peginterferón alfa fueron fatiga, cefalea, náuseas e insomnio.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 4). 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 de reacciones adversas medicamentosas identificadas con Sofosbuvir en combinación con Ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina**

Frecuencia	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infecciones e infestaciones:</i>		
Frecuentes	nasofaringitis	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Muy frecuentes		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
Frecuentes		pérdida de peso
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Muy frecuentes	insomnio	insomnio
Frecuentes	depresión	depresión, ansiedad, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	cefalea	mareo, cefalea
Frecuentes	alteraciones de la atención	migraña, deterioro de la memoria, alteraciones de la atención
<i>Trastornos oculares</i>		
Frecuentes		visión borrosa
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Muy frecuentes		disnea, tos
Frecuentes	disnea, disnea de esfuerzo, tos	disnea de esfuerzo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
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		exantema, prurito
Frecuentes	alopecia, sequedad cutánea, prurito	alopecia, sequedad cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		
Muy frecuentes		artralgia

SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferón alfa.

Otra(s) población(es) especial(es) Coinfección por VIH/VHC

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

Pacientes en espera de trasplante hepático

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando SOFOSBUVIR se utiliza junto con Daklinza y amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

**Sobredosis**

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única supraterapéutica de 1.200 mg (3 veces la dosis diaria) administrada a 59 sujetos sanos. En ese ensayo no se observaron efectos secundarios con esta dosis y las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y gravedad a las notificadas en los grupos de tratamiento con placebo y sofosbuvir 400 mg. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de SOFOSBUVIR. En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de SOFOSBUVIR consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis eliminó el 18% de la dosis administrada.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (01) 9652-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: (01) 654-6648/658-7777

**Presentación:** Frascos conteniendo 28 y 84 (3 frascos de 28)

**Conservación**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C

**"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración:

Laboratorio Frasca S.R.L., Galicia 2652/64/66, CABA

Microfer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires

Donato Zurlo & CIA S.R.L., Virgilio 844, CABA

Acondicionado en:

Acondicionamiento primario:

LABORATORIOS ARGENPACK S.A., AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71, VILLA LYNCH (PDO).  
GRAL. SAN MA, BUENOS AIRES, CP: 1672, REPÚBLICA ARGENTINA,

VICROFER S.R.L., SANTA ROSA 3676, VICTORIA, BUENOS AIRES, CP: 1644, REPÚBLICA ARGENTINA,

GOSCOR NOVA S.A., AV. PRESIDENTE PERÓN 4671, SAN MARTIN, BUENOS AIRES, CP: 1650, REPÚBLICA ARGENTINA

DONATO, ZURLO & CIA S.R.L., VIRGILIO 844, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS., CP: 1407, REPÚBLICA ARGENTINA

Acondicionamiento secundario:

LABORATORIOS ARGENPACK S.A., AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71, VILLA LYNCH

VICROFER S.R.L., SANTA ROSA 3676, VICTORIA, BUENOS AIRES, CP: 1644, REPÚBLICA ARGENTINA,

DONATO, ZURLO & CIA S.R.L., VIRGILIO 84, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS., CP: 1407, REPÚBLICA ARGENTINA

GOSCOR NOVA S.A., AV. PRESIDENTE PERÓN 4671, SAN MARTIN, BUENOS AIRES, CP: 1650, REPÚBLICA ARGENTINA

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

Fecha última revisión.....



*Firma Digital*

PAPICCIO Cinthia-Natali  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

*Firma Digital*

GUERRERO MEDINA Marcelo  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO - Etiqueta**

**Xalytor**

**Sofosbuvir 400 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina  
Vía oral**

**Venta Bajo Receta Archivada**

Cada comprimido de Sofosbuvir contiene:

Sofosbuvir 400 mg

Excipientes: Manitol, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de Silicio Coloidal, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio, Óxido de Hierro Amarillo, Opadry HP II 85F28751\*.

\*Componentes de OPADRY HP II 85F28751: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto

**Contenido:** 28 comprimidos recubiertos

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

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

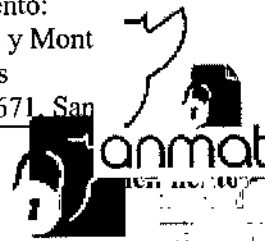
CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.  
Lynch 3461/63, CABA  
Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico  
Elaboración:  
Laboratorio Frasca S.R.L., Galicia 2652/64/66, CABA  
Elaboración y Acondicionamiento:  
Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires  
Donato Zurlo & CIA S.R.L., Virgilio 844, CABA  
Acondicionamiento:  
Laboratorios Argenpack S.A, Azcuena 3944/54 y Mont  
Buenos Aires  
Goscor Nova S.A, Av. Presidente Perón 4671, San  
Aires

CHIALE Carlos Alberto  
CUI 2010911113



PAPICCIO Cinthia-Natali  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7



GUERRERO MEDINA Marcelo  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

**PROYECTO DE RÓTULO**

**Xalytor**

**Sofosbuvir 400 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Lote Nro.:**

**Vencimiento:**

**FORMULA CUALI- CUANTITATIVA**

Cada comprimido de Sofosbuvir contiene:

Sofosbuvir	400,0 mg
Manitol	360,0 mg
Celulosa Microcristalina	296,0 mg
Croscarmelosa Sódica	30,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	5,0 mg
Estearato de Magnesio	9,0 mg
Opadry HP II 85F28751*	32,5 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,5 mg

**\*Componentes de OPADRY HP II 85F28751**

Alcohol Polivinílico 40%	13,0 mg
Dióxido de Titanio 25%	8,125 mg
Polietilenglicol 20%	6,5 mg
Talco 15%	4,875 mg

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver prospecto adjunto

Presentación: Frascos conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

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

V04

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración:

Laboratorio Frasca S.R.L., Galicia 2652/64/66, CABA

Elaboración y Acondicionamiento:

Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires

Donato Zurlo & CIA S.R.L., Virgilio 844, CABA

Acondicionamiento:

Laboratorios Argenpack S.A, Azcuenaga 3944/54 y Monteagudo 365/371, Villa Lynch,  
Buenos Aires

Goscor Nova S.A, Av. Presidente Perón 4671, San Martín, Buenos Aires

**Lote Nro.:**

**Vencimiento:**

V04



PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

**PROYECTO DE RÓTULO**

**Xalytor**

**Sofosbuvir 400 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina  
Via Oral**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**FORMULA CUALI- CUANTITATIVA**

Cada comprimido de Sofosbuvir contiene:

Sofosbuvir	400,0 mg
Manitol	360,0 mg
Celulosa Microcristalina	296,0 mg
Croscarmelosa Sódica	30,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	5,0 mg
Estearato de Magnesio	9,0 mg
Opadry HP II 85F28751*	32,5 mg
Óxido de Hierro Amarillo	0,5 mg

**\*Componentes de OPADRY HP II 85F28751**

Alcohol Polivinílico 40%	13,0 mg
Dióxido de Titanio 25%	8,125 mg
Polietilenglicol 20%	6,5 mg
Talco 15%	4,875 mg

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Ver prospecto adjunto

Presentación: 3 Frascos conteniendo 84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos.

Conservación: conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C

V04

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración:

Laboratorio Frasca S.R.L., Galicia 2652/64/66, CABA

Elaboración y Acondicionamiento:

Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, Victoria, Buenos Aires

Donato Zurlo & CIA S.R.L., Virgilio 844, CABA

Acondicionamiento:

Laboratorios Argenpack S.A, Azcuenaga 3944/54 y Monteagudo 365/371, Villa Lynch,  
Buenos Aires

Goscor Nova S.A, Av. Presidente Perón 4671, San Martín, Buenos Aires

Lote Nro.:

Vencimiento:



Cinthia Natali  
Digital

PAPICCIO Cinthia Natali  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7

CHIABLE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Guerrero Medina  
Digital

GUERRERO MEDINA Marcelo  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.  
30-66172859-7



21 de diciembre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 13754**

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

**CERTIFICADO N° 58226**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000395-15-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SOFOSBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

644600



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Carlos Pellegrini 2091

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



Buenos Aires, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 13754**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58226**

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: LABORATORIO LKM S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7026

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: XALYTOR

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

SOFOSBUVIR 400 mg

**Excipiente (s)**

CELULOSA MICROCRISTALINA 296 mg NÚCLEO 1  
MANITOL 360 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 30 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 5 mg NÚCLEO 1  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,5 mg CUBIERTA 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 13 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 8,125 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6,5 mg CUBIERTA 1  
TALCO 4,875 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCOS CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE DE CARTULINA CONTENIENDO 1 FRASCO X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y ESTUCHE DE CARTULINA CONTENIENDO 3 FRASCOS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

Presentaciones: 28, 84

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15° Y 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

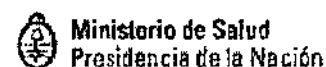
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX15

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: XALYTOR 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
DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.	4237/09	GALICIA 2652/64/66, CABA	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
GO SCOR NOVA S.A.	9220/15	AV. PRESIDENTE PERÓN 4671	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	3145/07	AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

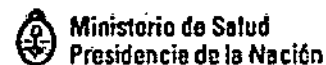
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 84	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
GOSCOR NOVA S.A.	9220/15	AV. PRESIDENTE PERÓN 4671	SAN MARTIN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	3145/07	AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000395-15-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA