República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9818-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Diciembre de 2019

Referencia: EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000364-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000364-17-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma SERTEX S.R.L. 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 DecretosNros. 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 IdentificatoriosCaracterísticos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos 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 DecretosNros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma SERTEX S.R.L. 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 SOFOSTRYS 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 SERTEX S.R.L. .

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_VERSION02.PDF / 0 - 08/10/2019 09:55:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 07/11/2019 16:02:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/11/2019 16:02:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/11/2019 16:02:51 .

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 dela 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°.- Establécese que la firma SERTEX S.R.L. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 08/10/2019 09:55:39 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 08/10/2019 09:55:39 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. Inscríbase 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.

1-0047-2000-000364-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.03 18:13:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.03 18:13:45 -03:00

SOFOSTRYS

SOFOSBUVIR 400 MG

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de SOFOSTRYS contiene:

Sofosbuvir 400 mg. Excipientes: Manitol. Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Lay AQ P50204P.

(*) Componentes de la cubierta: Alcohol Polivinílico, Polietilenglicol 3350, Talco, Dióxido de Titanio.

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar SOFOSTRYS 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.

SOFOSTRYS se utiliza en combinación con otros medicamentos antivirales. Cuando tome SOFOSTRYS con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, también debe leer las guías de esos medicamentos.

La información consignada en este folleto de Información para el paciente trata sobre el uso de SOFOSTRYS con ribavirina y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SOFOSTRYS?

SOFOSTRYS puede causar serios efectos adversos, incluyendo

Reactivación del virus de la Hepatitis B: Antes de comenzar el tratamiento con SOFOSTRYS, su médico tendrá que realizar análisis de sangre para detectar la infección por el virus de hepatitis B. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de Hepatitis B, el virus de la Hepatitis B puede volverse activo durante o luego del tratamiento con SOFOSTRYS para el virus de la hepatitis C. El virus de la Hepatitis B que se vuelve activo nuevamente (llamado reactivación) puede causar problemas hepáticos serios incluyendo falla hepática y la muerte. Su médico vigilará si tiene algún riesgo de reactivación del virus de Hepatitis B durante el tratamiento y luego de dejar de tomar SOFOSTRYS.

Para más información sobre efectos adversos, ver la sección "cuáles posibles efectos adversos de SOFOSTRYS?"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

¿Qué es SOFOSTRYS?

SOFOSTRYS es un medicamento de venta con receta que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar adultos con la infección crónica (que dura mucho tiempo) del virus de la hepatitis C (VHC):

• Infección por genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con interferon pegilado y ribavlrina.

• Infección por genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

SOFOSTRYS usa para tratar chicos de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg con infección crónica por VHC genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

No se sabe si SOFOSTRYS es seguro y eficaz en niños menores de 12 años de edad y que pesan menos que 35 kg con infección por VHC genotipo 2 o 3, o con infección por VHC genotipo 1 o 4.

No se sabe si SOFOSTRYS seguro y efectivo en personas que hayan tenido un trasplante hepático.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar SOFOSTRYS?

Antes de tomar SOFOSTRYS, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

• Alguna vez ha sido infectado por virus de la Hepatitis B
• 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 infección VIH.
• Tiene cualquier otra afección médica.
• Está embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar SOFOSTRYS en combinación con ribavirina, también debe leer la guía del medicamento ribavirina para obtener información importante sobre el embarazo.

Esta amamantando o planea amamantar. No se sabe si SOFOSTRYS pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebe durante el tratamiento con SOFOSTRYS.

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 SOFOSTRYS.

No debe tomar SOFOSTRYS si también está tomando otros medicamentos que contienen Sofosbuvir.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

¿Cómo debo tomar SOFOSTRYS?

• Tome 1 comprimido de SOFOSTRYS una vez por día solamente, con o sin alimentos.

• Tome SOFOSTRYS exactamente como se lo indique su médico. No modifique su dosis, a menos que se lo indique su médico.

• No interrumpa el uso de SOFOSTRYS sin antes hablar con su médico. Si cree que existe un motivo para interrumpir el uso de SOFOSTRYS, hable con su médico antes de hacerlo.

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

• SI toma una cantidad excesiva de SOFOSTRYS, inmediatamente llame a su médico o dirijase a la sala de urgencias del hospital más cercano.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SOFOSTRYS?

SOFOSTRYS puede causar serios efectos adversos, incluyendo:

• **Reactivación del virus de hepatitis B.** Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SOFOSTRYS?"

• **Disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia). El tratamiento con**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SOFOSTRYS puede resultar en un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca entre otros síntomas cuando se toma con amiodarona, un medicamento usado para tratar ciertos problemas cardiacos. En algunos casos la bradicardia ha provocado la muerte o la necesidad de un marcapasos cardiaco cuando la amiodarona se toma con SOFOSTRYS. Obtenga ayuda médica si usted toma amiodarona con SOFOSTRYS y presenta alguno de los siguientes síntomas:

- desvanecimiento o cerca de desvanecerse
- dificultad para respirar
- mareos o aturdimiento
- dolores en el pecho
- no sentirse bien
- confusión
- debilidad
- problemas de memoria
- cansancio extremo

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

- Cansancio
- Dolor de cabeza

Los efectos secundarios más comunes de SOFOSTRYS 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 molestia que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SOFOSTRYS. 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"

¿Cómo debo conservar SOFOSTRYS?

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C, en lugar seco, en su envase original

Presentación
Sofostrys se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de SOFOSTRYS

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

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

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

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

Ante cualquier duda consulte a su médico.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS SERTEX S.R.L.

Brown 2862, Rosario, Santa Fe - Argentina
Dirección Técnica: Sergio Burgio - Farmacéutico M.P. 3397
Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina

anmat
SERTEX S.R.L.
CUIT 30589302253
Gerencia

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat anmat
BURGIO Sergio Ariel
CUIL 23229555359

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SOFOSTRYS
SOFOSBUVIR- 400 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FÓRMULA:

Cada comprimido de SOFOSTRYS contiene:

Sofosbuvir	400,000 mg
Manitol	310,000 mg
Celulosa Microcristalina	306,000 mg
Croscarmelosa sódica	60,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,000 mg
Estearato de magnesio	18,000 mg
Lay AQ P50204P(*)	30,375 mg
Laca alumínica amarillo ocaso FD&CN°6	4,625 mg

(*) Componentes de la cubierta: Alcohol Polivinílico 12,150 mg, Polietilenglicol 3350 6,166 mg, Talco 4,465 mg, Dióxido de Titanio 7,594 mg.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Pacientes adultos:

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

• Infección Genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con interferón pegilado y ribavirina
• Infección de genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina.

Pacientes pediátricos:

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

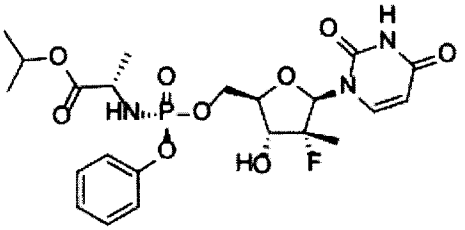
ACCION TERAPEUTICA
Antiviral de acción directa; código ATC: J05AX15

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

SOFOSTRYS (sofosbuvir) es un inhibidor análogo de nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC. El nombre IUPAC para sofosbuvir es (S) -Isopropilo 2 - ((S) - (((2R, 3R, 4R, 5R) -5- (2,4-dioxo3,4-dihidropirimidin-1 (2H) -yl) -4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2yl) metoxi) - (fenoxi fosforilamino) propanoato. Tiene una fórmula molecular de C22H29FN3O9P y un peso molecular de 529.45. Tiene las siguientes características estructurales:



Sofosbuvir es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino con una solubilidad de ≥ 2 mg / ml a través el rango de pH de 2-7.7 a 37°C y es ligeramente soluble en agua.
Los comprimidos de SOFOSTRYS son para administración oral. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir.

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Electrofisiología cardiaca

El efecto de sofosbuvir 400 y 1200 mg (tres veces la dosis recomendada) en el intervalo QTc se evaluó en un ensayo aleatorio de QT completo en 59 períodos aleatorios, controlados con placebo y activados (moxifloxacina 400 mg) en cuatro períodos, en una dosis tres veces la dosis máxima recomendada, Sofosbuvir no prolonga el QTc en ninguna medida clínicamente relevante.

Farmacocinética

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas del Sofosbuvir y el predominante circulante, el metabolito GS-331007 se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Después de la administración oral de Sofosbuvir, fue absorbido con una concentración plasmática máxima observada a ~ 0.5–2 horas después de la dosis, independientemente del nivel de dosis, se observó la concentración plasmática máxima de GS-331007 entre 2 y 4 horas después de la dosis. Basado en el análisis farmacocinético poblacional en sujetos con genotipo 1 a 6 de infección por VHC que fueron administrados conjuntamente con ribavirina (con o sin interferón pegilado), la media en estado estacionario AUC0-24 fue de 969 ng • hr / ml para sofosbuvir (N = 838) y 6790 ng • hr / mL para GS-331007 (N = 1695). Relativo a sujetos sanos a los que se administró sofosbuvir solo (N = 272), el sofosbuvir AUC0-24 fue 60% más alto; y GS-331007 AUC0-24 fue 39% menor, respectivamente, en infectados por VHC. Sofosbuvir y GS-331007 AUC son casi proporcionales a la dosis sobre el rango de 200 mg a 1200 mg.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efecto de los alimentos

En relación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de Sofosbuvir con la comida estandarizada con alto contenido de grasa no afectó sustancialmente a la Cmax o AUC0-inf. de sofosbuvir.
La exposición de GS-331007 no se alteró en presencia de una comida rica en grasas.
Por lo tanto, Sofosbuvir puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

Distribución
Sofosbuvir se une aproximadamente en un 61–65% a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración de fármaco en el intervalo de 1 microgramo / ml a 20 microgramos / ml. La unión a proteínas de GS-331007 fue mínima en plasma humano. Después de dosis única de 400 mg de [^{14}C] -Sofosbuvir en sujetos sanos, la proporción de sangre a plasma de ^{14}C-radioactividad fue de aproximadamente 0.7.

Metabolismo
Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el fármaco farmacológicamente activo, análogo de nucleósido trifosfato GS-461203. La vía de activación metabólica implica Hidrólisis secuencial del radical éster carboxílico catalizado por catepsina A humana (CatA) o carboxilesterasa 1 (CES1) y escisión de fosforamidato por tríada de histidina, proteína de unión a nucleótidos 1 (HINT1), seguida de fosforilación por la pirimidina.
Vía de biosíntesis de nucleótidos. La desfosforilación da lugar a la formación de metabolito nucleósido GS-331007 que no puede ser re-fosforilado de manera eficiente y carece de actividad anti-VHC in vitro.

Después de una sola dosis oral de 400 mg de [^{14}C] -Sofosbuvir, sofosbuvir y GS-331007 aproximadamente el 4% y más del 90% del material relacionado con las drogas (suma de AUC ajustado al peso molecular de sofosbuvir y sus metabolitos) exposición sistémica, respectivamente.

Eliminación
Después de una dosis oral única de 400 mg de [^{14}C] -sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92%, consistente en aproximadamente el 80%, el 14% y el 2,5% recuperado en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayoría de las dosis de sofosbuvir en la orina se recuperó GS-331007 (78%), mientras que el 3,5% se recuperó como sofosbuvir.
Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación para GS-331007. La mediana de vida media terminal de sofosbuvir y GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Poblaciones específicas

Raza
El análisis farmacocinético de la población en sujetos infectados por el VHC indicó que la raza no tenía ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de sofosbuvir y GS-331007.

Sexo
No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre los hombres y mujeres para sofosbuvir y GS-331007.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes pediátricos
Las propiedades farmacocinéticas del sofosbuvir y GS-331007 en sujetos pediátricos de 12 años de edad y mayores se proporcionan en la Tabla 1.

Las exposiciones en sujetos pediátricos fueron similares a las observadas en adultos.

Tabla 1: Propiedades farmacocinéticas de Sofosbuvir en pacientes pediátricos infectados por el VHC. Sujetos mayores de 12 años[a]

	SOFOSBUVIR[b]	**GS-331007[b]**
AUCtau (ng•hr/mL)	1060	7570
Cmax (ng/mL)	472	572

a. Parámetros derivados de la población PK
b. Sofosbuvir N = 28; GS-331007 N = 50

La farmacocinética de sofosbuvir no se ha establecido en pacientes pediátricos menos de 12 años de edad.

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

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con Insuficiencia renal moderada. La seguridad y eficacia de Sofosbuvir no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia renal severa o ERT.

Pacientes con disfunción hepática

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Evaluación de Interacciones medicamentosas

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama. (BCRP) mientras que el metabolito circulante predominante GS-331007 no lo es. Las drogas que son inductores de P-gp en el intestino (por ejemplo, rifampicina o hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de Sofosbuvir, que conduce a un efecto terapéutico reducido de Sofosbuvir, y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante con Sofosbuvir.

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

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

Los efectos de los medicamentos coadministrados sobre la exposición de Sofosbuvir y GS-331007 se muestran en la Tabla 2. Los efectos de Sofosbuvir en la exposición de medicamentos coadministrados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2: Efectos de los medicamentos coadministrados a la exposición de Sofosbuvir.

Droga coadministrada	Dosis (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N		Cmax	AUC	Cmin
Ciclosporina	600 dosis simple	400 dosis simple	19	Sofosbuvir	2.54	4.53	NA
				GS-331007	0.60	1.04	NA
Darunavir (impulsado con ritonavir)	800/100 una vez al día	400 dosis simple	18	Sofosbuvir	1.45	1.34	NA
				GS-331007	0.97	1.24	NA
Efavirenz	600 una vez al día	400 dosis simple	16	Sofosbuvir	0.81	0.94	NA
Emtricitabina	200 una vez al día			GS-331007	0.77	0.84	NA
Tenofovir disoproxil fumarato	300 una vez al día						
Metadona	30-130 una vez al día	400 dosis simple	14	Sofosbuvir	0.95	1.30	NA
				GS-331007	0.73	1.04	NA
Rilpivirina	25 una vez por dia	400 dosis simple	17	Sofosbuvir	1.21	1.09	NA
				GS-331007	1.06	1.01	NA
Tacrolimus	Dosis única de 5	400 dosis simple	16	Sofosbuvir	0.97	1.13	NA
				GS-331007	0.97	1.00	NA

NA = no disponible / no aplicable
a. Todos los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos.
b. Comparación basada en el control histórico.
c. Se administra como una dosis fija de efavirenz / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 3: Efectos de Sofosbuvir sobre la exposición de medicamentos coadministrados

Droga coadministrada	Dosis (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N	Cmax	AUC	Cmin
Norelgestromin	Norgestimate 0.18/ 0.215/ 0.25/ etinili estradiol 0.025 una vez al día	400 dosis simple	15	1.07	1.06	1.07
Norgestrel				1.18	1.19	1.23
Etinil estradiol				1.15	1.09	0.99
Raltegravir	400 dos veces al día	400 dosis simple	19	0.57	0.73	0.95
Tacrolimus	5 simple dosis	400 dosis simple	16	0.73	1.09	NA
Tenofovir disoproxil fumarato	300 una vez por día	400 dosis simple	16	1.25	0.98	0.99

NA = no disponible / no aplicable
a. Todos los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos.
b. Se administra como una dosis fija de efavirenz / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato

Ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos coadministrados fue observado con sofosbuvir: ciclosporina, darunavir / ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, o rilpivirina.

Microbiología

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza intracelularmente formando el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo,GS-461203 (metabolito activo de sofosbuvir), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En una prueba bioquímica, GS-461203 inhibió la actividad polimerasa de la NS5B recombinante de los genotipos del VHC 1b, 2a, 3a y 4a con un valor de concentración inhibitoria del 50% (CI50) comprendido entre 0,7 y 2,6 µM. GS-461203 no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Actividad antiviral

La actividad antiviral in vitro de Sofosbuvir frente a los genotipos menos frecuentes 4, 5 y 6 es similar a la observada para los genotipos 1, 2 y 3.
La presencia de suero humano al 40 % no tiene efectos sobre la actividad de Sofosbuvir contra el VHC.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Pruebas previas al inicio de la terapia

Examine a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por VHB actual o previa mediante la medición de la hepatitis B, antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento de VHC con Sofosbuvir.

Dosis recomendada en adultos

La dosis recomendada de Sofosbuvir es un comprimido de 400 mg, tomada por vía oral, una vez al día con o sin alimentos.

Administre Sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con Interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. El régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia de combinación Sofosbuvir proporciona en la Tabla 4.

Para pacientes con coinfección por VHC / VIH-1, siga las recomendaciones de dosis de la Tabla 4.

Tabla 4: Régimen de tratamiento recomendado y duración en pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3 o 4 VHC

	Población de paciente	**Régimen de tratamiento y duración**
Genotipo 1 o 4	Tratamiento-naïve sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + peginterferón alfaa + ribavirin[b] 12 semanas
Genotipo 2	Tratamiento-naïve y con experiencia[c] en el tratamiento sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + ribavirin[b] 12 semanas
Genotipo 3	Tratamiento-naïve y con	Sofosbuvir + ribavirin[b] 24

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	experiencia[c] en el tratamiento sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	semanas

a. Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa para obtener una recomendación de dosis para pacientes con genotipo 1 o 4 VHC.
b. La dosis de ribavirina se basa en el peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral en dos dosis divididas con la comida. Los pacientes con insuficiencia renal (CrCl ≤50 mL / min) requieren reducción de la dosis de ribavirina.
c. Los pacientes con experiencia en el tratamiento han fallado un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

Pacientes con VHC Genotipo 1 que no son elegibles para recibir un Interferón.
Sofosbuvir en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse como un tratamiento terapéutico como opción para pacientes con infección por genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión de tratamiento debe ser guiada por una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para el paciente individual.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático
Administre Sofosbuvir en combinación con ribavirina por hasta 48 semanas o hasta el momento de Trasplante de hígado, lo que ocurra primero, para prevenir la reinfección del VHC después del trasplante.

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

La dosis recomendada de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores o un peso de al menos 35 kg es un comprimido de 400 mg que se toma por vía oral una vez al día con o sin alimentos en combinación con ribavirina.

El régimen de tratamiento recomendado y la duración del tratamiento combinado con Sofosbuvir son proporcionado en la Tabla 5.

La Tabla 6 proporciona la dosis basada en peso de ribavirina cuando se usa en combinación con Sofosbuvir para pacientes pediátricos.
Para pacientes con coinfeccion VHC / VIH-1, siga las recomendaciones de dosificación en la Tabla 5 y en la Tabla 6.

Tabla 5. Régimen de tratamiento recomendado y duración en pediatría (pacientes de 12 años y mayores o con un peso mínimo de 35 kg).

	Población paciente	Régimen de tratamiento y duración
Genotipo 2	Tratamiento-naïve y tratamiento experiencia[a] sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + ribavirin[b] 12 semanas
Genotipo 3	Tratamiento-naïve y tratamiento experiencia[a] sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sofosbuvir + ribavirin[b] 24 semanas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

a. Los pacientes con experiencia en el tratamiento han fallado un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.
b. Consulte la Tabla 6 para ver las recomendaciones de dosis de ribavirina basadas en el peso.

Tabla 6. Dosis recomendada para ribavirina en terapia de combinación con Sofosbuvir para pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores o con un peso mínimo de 35 kg.

Peso corporal en kg (lbs)	Dosis diaria de RBV*
< 47 (<103)	15 mg/Kg/día
47–49 (103–108)	600 mg/ día
50-65 (110-143)	800 mg/ día
66-80 (145-176)	1.000 mg/ día
>81 (178)	1.200 mg/día

* La dosis diaria de ribavirina se basa en el peso y se administra por vía oral dividida en dos tomas con alimentos.

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Sofosbuvir.

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

Interrupción de la administración

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

Insuficiencia renal grave y enfermedad renal en etapa terminal

No se puede dar una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] inferior a 30 ml / min / 1.73m^2) o con etapa final de la enfermedad renal (ESRD) debido a exposiciones más altas (hasta 20 veces) de las formas predominante del metabolito de sofosbuvir.

CONTRAINDICACIONES

Cuando Sofosbuvir se usa en combinación con ribavirina o peginterferón alfa / ribavirina, las contraindicaciones aplicables a esos agentes son aplicables a terapias de combinación.
Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Se ha informado la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados con VHC / VHB que estaban en tratamiento o que habían completado el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC, y que no estaban recibiendo terapia antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han reportado casos en pacientes que son HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección por HBV resuelta (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo). La reactivación del VHB también ha sido reportada en pacientes que reciben ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; el riesgo de la reactivación del VHB asociada con el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC puede ser incrementado en estos pacientes.

La reactivación del VHB se caracteriza por un aumento abrupto en la manifestación de la replicación del VHB como un rápido aumento en el nivel sérico de ADN del VHB. En pacientes con infección por VHB resuelta, la reaparición de HBsAg puede ocurrir. La reactivación de la replicación del VHB puede ser acompañados de hepatitis, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y, en casos graves, aumento de los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Examine a todos los pacientes en busca de evidencia de infección actual o previa por VHB mediante la medición de HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento del VHC con Sofosbuvir. En pacientes con evidencia de infección por VHB, vigilar los signos clínicos y de laboratorio de brotes de hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC con Sofosbuvir y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Iniciar el manejo apropiado del paciente para la infección por VHB según lo indicado clínicamente.

Bradicardia sintomática grave cuando se administra conjuntamente con amiodarona

Casos posteriores a la comercialización con bradicardia sintomática y casos que requieren marcapasos se ha informado de una intervención cuando la amiodarona se administra conjuntamente con un régimen que contiene sofosbuvir. Se informó un paro cardíaco fatal en un paciente que tomaba amiodarona quien fue administrado conjuntamente con un régimen que contiene sofosbuvir (HARVONI [ledipasvir / sofosbuvir]). La bradicardia ha ocurrido generalmente en horas o días, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento contra el VHC. Pacientes que también toman bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y / o avanzados la enfermedad hepática puede tener un mayor riesgo de bradicardia sintomática con administración conjunta de amiodarona. La bradicardia generalmente se resuelve después de la interrupción de tratamiento del VHC. El mecanismo para este efecto es desconocido.
No se recomienda la administración conjunta de amiodarona con Sofosbuvir. Para pacientes que toman amiodarona que no tiene otra alternativa, opciones de tratamiento viables y que serán coadministrado Sofosbuvir:

- Asesorar a los pacientes sobre el riesgo de bradicardia sintomática grave.
- Monitoreo cardíaco en un entorno hospitalario durante las primeras 48 horas se recomienda la administración conjunta, después de lo cual el paciente debe ser ambulatorio o autocontrol de la frecuencia cardíaca debe ocurrir diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Pacientes que toman Sofosbuvir que necesitan comenzar la terapia con amiodarona debido a que no otras alternativas, opciones de tratamiento viables deben someterse a un monitoreo cardiaco similar al resaltado arriba.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Debido a la larga vida media de la amiodarona, los pacientes que suspenden la amiodarona justo antes del inicio de Sofosbuvir también deben someterse a una monitorización cardíaca similar a la descrita anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben buscar una evaluación médica inmediatamente. Los síntomas pueden incluir desmayos, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolores de pecho, confusión o problemas de memoria.

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

Los medicamentos que son inductores de P-gp en el intestino (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y pueden conducir a una reducción del efecto terapéutico del Sofosbuvir. El uso de rifampicina y la hierba de San Juan con Sofosbuvir no se recomienda.

Riesgos asociados con el tratamiento combinado

Debido a que Sofosbuvir se usa en combinación con otros medicamentos antivirales para el tratamiento de Infección por VHC, consulte la información de prescripción para estos medicamentos utilizados en combinación con Sofosbuvir. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos medicamentos también se aplican a su uso en tratamiento de combinación Sofosbuvir.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacológicas potencialmente significativas

Alteración en la dosis o el régimen puede ser recomendado según los estudios de interacción de medicamentos o interacción pronosticada

- **Antiarritmicos: Amiodarona:** se desconoce el efecto sobre la concentración de Sofosbuvir. Coadministrar amiodarona con Sofosbuvir en combinación con otro DAA puede dar como resultado bradicardia sintomática. El mecanismo de este efecto es desconocido. Coadministración de amiodarona con Sofosbuvir en combinación con otro DAA no se recomienda; Si se requiere coadministración, la monitorización cardíaca es recomendado.

- **Anticonvulsivantes: Carbamazepina, Fenotoina, Fenobarbital, Oxcarbazepina:** disminuyen la concentración de Sofosbuvir y la de GS-331007. Sofosbuvir está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, potentes inductores de la glucoproteína P intestinal.
  Oxcarbacepina. Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con oxcarbazepina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante.

- **Antimycobacteriales: Rifabutina, Rifampicina, Rifapentina**: disminuyen la concentración de Sofosbuvir y GS-331007. La coadministración de Sofosbuvir con las drogas mencionadas, disminuye la concentración de Sofosbuvir, reduciendo su efecto terapéutico. No se recomienda su coadministración. Sofosbuvir no debería usarse con Rifampin, un potente inductor de la P-gp intestinal. Sofosbuvir está contraindicado con rifabutina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal.
  Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con rifapentina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante.

- **Sumplementos Herbarios: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum):** disminuye la concentración de Sofosbuvir y la de GS-331007. Sofosbuvir no debería usarse con Hierba de San Juan, un potente inductor de la P-gp intestinal.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Fármacos antivirales contra el VIH: inhibidores de la proteasa del VIH: Darunavir potenciado con Ritonavir.** No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de darunavir (potenciado con ritonavir) cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

- **Fármacos antivirales contra el VIH: inhibidores de la integrasa. Raltegravir.** No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir ni de raltegravir cuando estos dos fármacos se usan de forma concomitante.

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con Sofosbuvir

Además de los medicamentos mencionados anteriormente, la interacción entre sofosbuvir y los siguientes medicamentos se evaluaron en ensayos clínicos y no se necesita un ajuste de dosis para cualquiera de los fármacos: ciclosporina, darunavir / ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, Tacrolimus, o tenofovir disoproxil fumarato.

TOXICOLOGIA PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Uso con ribavirina y / o peginterferón alfa: se demostró que la ribavirina es genotóxica en varios ensayos in vitro e in vivo. La ribavirina no fue oncogénica en 6 meses de p53+/- en estudio con ratones transgénicos o un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años. Vea la información de prescripción para ribavirin.
Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de ensayos in vitro o in vivo, incluyendo mutagenicidad, aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y ensayos de micronúcleos de ratón in vivo.
Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con Sofosbuvir por dos años. Se administraron dosis de hasta 200 mg / kg / día en machos y 600 mg / kg / día en hembras, mientras que las ratas recibieron dosis de hasta 750 mg / kg / día en hombres y hembras. No se observó un aumento en la incidencia de neoplasmas relacionados con fármacos en las dosis más altas probadas en ratones y ratas, lo que resulta en la exposición a la predominante forma de metabolito circulante GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces (en ratones) y 13 y 17 veces (en ratas) de AUC, en hombres y mujeres respectivamente, la exposición en humanos en dosis clínica es recomendada.

Deterioro de la fertilidad
Uso con ribavirina y / o peginterferón alfa: en estudios de fertilidad en animales machos, con ribavirina se vio toxicidad testicular reversible inducida, mientras que peginterferón alfa puede afectar la fertilidad en hembras. Consulte la información de prescripción de ribavirina y peginterferón alfa para Información Adicional.
Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad embriofetal o sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas.
En la dosis más alta probada, la exposición al metabolito circulante predominante GS-331007 fue aproximadamente 8 veces de AUC la exposición en humanos en la dosis clínica recomendado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Si Sofosbuvir se administra con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas están embarazadas. Consulte la prescripción de ribavirina y / o peginterferón alfa para obtener más información sobre los riesgos asociados con ribavirina y peginterferón alfa utilizar durante el embarazo.

No se dispone de datos humanos adecuados para establecer si Sofosbuvir plantea o no un riesgo para los resultados del embarazo. En estudios de reproducción animal, no hay evidencia de efectos adversos. Los resultados de desarrollo se observaron con sofosbuvir en exposiciones mayores que las de humanos a la dosis recomendada en humanos (RHD). Durante la organogénesis en ratas y conejos, las exposiciones sistémicas (AUC) al predominante metabolito de sofosbuvir (GS-331007) fue ≥5 (ratas) y 12 (conejos) veces la exposición en humanos en el RHD. En el estudio de desarrollo pre / postnatal de ratas, la exposición sistémica (AUC) a GS-331007 fue ≥6 veces la exposición en humanos al RHD.
El riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para la población indicada es desconocido.

Datos de animales

Sofosbuvir se administró por vía oral a ratas preñadas (hasta 500 mg / kg / día) y conejos (hasta 300 mg / kg / día) en los días de gestación 6 a 18 y 6 a 19, respectivamente, y también a ratas (dosis orales de hasta 500 mg / kg / día) en el día 6 de gestación a la lactancia / día posparto 20. No hay efectos significativos en embrio-fetal (ratas y conejos) o pre / postnatal (ratas), se observó a las dosis más altas probadas.
Exposiciones sistémicas (AUC) al metabolito circulante predominante de sofosbuvir (GS-331007) fue ≥5 (ratas) y (conejos) 12 veces la exposición en humanos en el RHD, con exposiciones que aumentan durante la gestación de aproximadamente 5 a 10 (ratas) y 12 a 28 (conejos) veces la exposición en humanos en el RHD.

Lactancia

No se sabe si el Sofosbuvir o sus metabolitos están presentes en la leche materna humana, si afectan la producción de leche humana o tienen efectos en el lactante amamantado. El predominante metabolito circulante de sofosbuvir (GS-331007) fue el componente primario observado en la leche de ratas lactantes, sin efecto en crías lactantes.
Los beneficios para el desarrollo y la salud del hijo durante la lactancia materna, deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de Sofosbuvir y cualquier efecto adverso potencial en el hijo de la condición materna subyacente.
Si Sofosbuvir se administra con ribavirina, la información de la madre lactante para ribavirina también se aplica a este régimen de combinación. Consulte el prospecto de ribavirina para más información sobre el uso durante la lactancia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Datos de animales

No se observaron efectos de sofosbuvir sobre el crecimiento y el desarrollo postnatal en cachorros en la dosis más alta probada en ratas. La exposición sistémica materna (AUC) del metabolito circulante predominante de sofosbuvir (GS-331007) fue de aproximadamente 12 veces la exposición en humanos al RHD, con una exposición de aproximadamente 2% la de observada en cachorros lactantes el día 10 de lactancia.
En un estudio de lactancia, los metabolitos de sofosbuvir (principalmente GS-331007) se excretaron en la leche de lactancia de ratas después de la administración de una dosis oral única de sofosbuvir (20 mg / kg) en la lactancia (Día 2), con concentraciones de leche de aproximadamente el 10% de plasma materno, concentraciones observadas 1 hora después de la dosis.

Hembras y machos de potencial reproductivo.

Si Sofosbuvir se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, la información del prospecto para ribavirina y peginterferón con respecto a las pruebas de embarazo, anticoncepción y la infertilidad también se aplica a estos regímenes de combinación. Consulte la información de prospecto de ribavirina y / o Peginterferón para obtener información adicional.

Uso pediátrico
La seguridad, farmacocinética y eficacia de Sofosbuvir en pacientes pediátricos a los 12 años de edad, las personas mayores de edad o que pesen al menos 35 kg con infección por genotipo 2 y 3, han sido establecidos. Sofosbuvir se evaluó en un ensayo clínico abierto (Estudio 1112), que se incluyeron 50 sujetos (13 genotipos 2; 37 genotipo 3) de 12 años de edad de 12 años de edad y mayores, la seguridad, farmacocinética y eficacia fueron comparables a las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores o un peso de al menos 35 kg con cirrosis compensada es compatible con Sofosbuvir y GS-331007 exposiciones entre:

1) adultos y adolescentes sin cirrosis y
2) adultos sin cirrosis y adultos con cirrosis compensada.

Así, se esperaría una eficacia similar para pacientes adolescentes con cirrosis compensada como adultos con cirrosis compensada.
La seguridad y eficacia de Sofosbuvir no se han establecido en pacientes pediátricos menos de 12 años de edad y un peso inferior a 35 kg con el genotipo 2 o 3 del VHC.
La seguridad y eficacia de Sofosbuvir no se han establecido en pacientes pediátricos con Genotipo 1 o 4 del VHC.

Uso geriátrico

No se justifica ningún ajuste de dosis de Sofosbuvir en pacientes geriatrícos.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada discapacidad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG inferior a 30 ml / min / 1,73 m2) o ESRD que requiere hemodiálisis. No se puede dar una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal grave, deterioro o ESRD Consulte también el prospecto de ribavirina y peginterferón alfa para pacientes con CrCl inferior a 50 ml / min.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Insuficiencia hepática.

No se requiere un ajuste de la dosis de Sofosbuvir para pacientes con leve, moderado o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase A, B o C).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sofosbuvir en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte el prospecto de peginterferón alfa para contraindicación en la descompensación hepática.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático

Sofosbuvir se estudió en sujetos adultos infectados por el VHC con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado en un ensayo clínico abierto que evalúa la seguridad y eficacia de Sofosbuvir y ribavirina administrados antes del trasplante para prevenir la reinfección del VHC después del trasplante. El objetivo primario del ensayo fue respuesta virológica posterior al trasplante (pTVR) definida como ARN del VHC inferior al límite inferior de cuantificación (LLOQ) a las 12 semanas post-trasplante. Sujetos infectados por el VHC, independientemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que cumple con los criterios MILAN (definido como el presencia de un tumor de 5 cm o menos de diámetro en pacientes con carcinoma hepatocelular único y no más de tres nódulos tumorales, cada 3 cm o menos de diámetro en pacientes con tumores múltiples y sin manifestaciones extrahepáticas del cáncer o evidencia de invasión vascular del tumor) recibieron 400 mg de Sofosbuvir y 1000-1200 mg de ribavirina diariamente durante 24-48 semanas o hasta el momento del trasplante hepático, lo que haya ocurrido primero. Se realizó un análisis interino de 61 sujetos que recibió Sofosbuvir y ribavirina; 45 sujetos tenían genotipo 1 del VHC; 44 sujetos tuvieron una puntuación de CPT inicial inferior a 7 y todos los sujetos tuvieron una puntuación MELD no ajustada de referencia hasta 14. De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a trasplante de hígado después del seguimiento a 48 semanas de tratamiento con Sofosbuvir y ribavirina; 37 tenían ARN del VHC menos que LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la respuesta virológica post-trasplante (pTVR) la tasa es del 64% (23/36) en los 36 sujetos evaluables que han alcanzado la semana 12 post-trasplante. El perfil de seguridad de Sofosbuvir y ribavirina en personas infectadas por el VHC antes del trasplante de hígado fueron comparables a los observados en sujetos tratados con Sofosbuvir y ribavirina en ensayos clínicos de fase 3.

Pacientes post trasplante de hígado

La seguridad y la eficacia de Sofosbuvir no se han establecido en el trasplante post-hígado pacientes.

Pacientes con infección por genotipo 5 o 6 por VHC
Los datos disponibles en sujetos con genotipo 5 o 6 de infección por VHC son insuficientes para la recomendación de dosificación.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del prospecto.

• Bradicardia sintomática grave cuando se administra conjuntamente con amiodarona.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas observadas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cuando se administre Sofosbuvir con ribavirina o peginterferón alfa / ribavirina, consulte el prospecto respectivo para una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Reacciones adversas en sujetos adultos

La evaluación de seguridad de Sofosbuvir se basó en datos de ensayos clínicos combinados de Fase 3 (tanto controlados como no controlados) incluyendo:

• 650 sujetos que recibieron terapia combinada de Sofosbuvir + ribavirina (RBV) para 12 semanas,
• 98 sujetos que recibieron Sofosbuvir + terapia combinada con ribavirina durante 16 semanas,
• 250 sujetos que recibieron Sofosbuvir + terapia combinada con ribavirina durante 24 semanas,
• 327 sujetos que recibieron alfa + ribavirina de peginterferón (Peg-IFN) + Sofosbuvir como terapia de combinación 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 permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fueron del 4% para los sujetos que recibieron placebo y del 1% para los sujetos que recibieron Sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, menos del 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 sujetos que recibieron Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Eventos adversos observados en al menos el 15% de los sujetos en los ensayos clínicos de fase 3 los que se describen arriba se proporcionan en la Tabla 7. Se muestra una tabulación en paralelo para simplificar la presentación; No se debe hacer una comparación directa entre los ensayos debido a los diferentes diseños.
Los eventos adversos más comunes (al menos 20%) para la combinación de Sofosbuvir + ribavirina, consistía en fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más comunes (al menos 20%) para Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina como la terapia combinada fue fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 7: Eventos adversos emergentes del tratamiento (todos los grados) informados en ≥ 15%

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	**Sofosbuvir + Ribavirin 12 semanas**	**Sofosbuvir + Ribavirin 24 semanas**	**Peg-IFN alfa + Ribavirin 24 semanas**	**Sofosbuvir + Peg-IFN alfa + Ribavirin 12 semanas**
	N= 71	N= 650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24%	38%	30%	55%	59%
Dolor de cabeza	20%	24%	30%	44%	36%
Nauseas	18%	22%	13%	29%	34%
Insomnio	4%	15%	16%	29%	25%
Prurito	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Astenia	3%	6%	21%	3%	5%
Rash	8%	8%	9%	18%	18%
Disminución del apetito	10%	6%	6%	18%	18%
Resfrío	1%	2%	2%	18%	17%
Gripe	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 basada en el peso (1000 mg por día si pesan <75 kg o 1200 mg por día si pesan ≥75 kg).
b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Con la excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la tabla 7 se presentaron con gravedad del grado 1 en los regímenes que contienen Sofosbuvir.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menos del 1%):

Las reacciones adversas que ocurrieron en menos del 1% de los sujetos que recibieron Sofosbuvir en un régimen de combinación en cualquier ensayo. Estos eventos han sido incluidos debido a su seriedad o valoración de la relación causal potencial.

- Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que reciben tratamiento concomitante con interferón pegilado).
- Trastornos psiquiátricos: depresión severa (particularmente en sujetos con historia de enfermedad psiquiátrica), incluyendo ideación suicida y suicidio.

Anormalidades de laboratorio:
Los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados se describen en la Tabla 8. La tabulación se muestra para simplificar la presentación; comparación directa entre los ensayos no debe realizarse debido a los diferentes diseños de prueba.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 8: Porcentaje de sujetos que informan Parámetros de Hematología.

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
Parámetros Hematológicos	**PBO 12 semanas**	**Sofosbuvir + Ribavirin[a] 12 semanas**	**Sofosbuvir + Ribavirin[a] 24 semanas**	**Peg-IFN alfa + Ribavirin[b] 24 semanas**	**Sofosbuvir + Peg-IFN alfa + Ribavirin[a] 12 semanas**
	N= 71	N= 647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobina (g/dL)					
< 10	0%	8%	6%	14%	23%
< 8,5	0%	1%	<1%	2%	2%
Neutrófilos ($x10^9$/L)					
≥ 0.5 - < 0.75	1%	<1%	0%	12%	15%
<0.5	0%	<1%	0%	2%	5%
Plaquetas ($x10^9$ / L)					
≥ 25 - < 50	3%	<1 %	1%	7%	<1 %
< 25	0%	0%	0%	0%	0%

a. Los sujetos recibieron ribavirina basada en el peso (1000 mg por día si pesan <75 kg o 1200 mg por día si pesan ≥75 kg).

b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina

La elevación total de bilirrubina de más de 2.5xULN no se observó en ninguno de los sujetos en el grupo Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirin 12 semanas y en 1%, 3% y 3% de sujetos en el peginterferón alfa + ribavirina 24 semanas, Sofosbuvir + ribavirin 12 semanas y Sofosbuvir + ribavirin en grupos de 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron su pico durante las primeras 1 a 2 semanas de tratamiento y posteriormente disminuyó y volvió a la línea base post-tratamiento en la Semana 4. Estas elevaciones de bilirrubina no se asociaron con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa

La creatina quinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. De forma aislada, la elevación asintomática de la creatina quinasa mayor o igual a 10xULN fue observado en <1%, 1% y 2% de los sujetos en peginterferón alfa + ribavirin 24 semanas, Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirin 12 semanas y Sofosbuvir + ribavirin 12 semanas, respectivamente.

Elevación de Lipasas

Se observó una elevación aislada, asintomática de la lipasa de más de 3xULN en <1%, 2%, 2% y 2% de los sujetos en Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirin 12 semanas, Sofosbuvir + ribavirin 12 semanas, Sofosbuvir + ribavirin 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirin 24 semanas, respectivamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes con coinfección VHC / VIH-1

Sofosbuvir utilizado en combinación con ribavirina se evaluó en 223 VHC / VIH-1 coinfectados
El perfil de seguridad en VHC / VIH-1 en los sujetos coinfectados fueron similares a los observados en los sujetos mono-infectados por el VHC.
La bilirrubina total elevada (grado 3 o 4) se observó en 30/32 (94%) sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos tenía transaminasa concomitante aumentada. Entre los sujetos que no tomaron atazanavir, bilirrubina total elevada de grado 3 o 4 se observó en 2 (1,5%) sujetos, similar a la tasa observada con sujetos HCV mono-infectado que recibieron SOFOSTRYS + ribavirina en los ensayos de fase 3.

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

La evaluación de seguridad de Sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores es basada en datos de 50 sujetos que fueron tratados con Sofosbuvir más ribavirina durante 12 semanas (genotipo 2 sujetos) o 24 semanas (genotipo 3 sujetos) en una fase 2, ensayo clínico de etiqueta abierta. Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas en estudios clínicos de Sofosbuvir más ribavirina en adultos.

SOBREDOSIS

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única de sofosbuvir 1200 mg (tres veces la dosis recomendada) administrada a 59 sujetos sanos. En ese juicio, no se observaron efectos adversos a este nivel de dosis, y los eventos adversos fueron similar en frecuencia y severidad a los reportados en placebo y sofosbuvir 400 mg. No se conocen los efectos de dosis más altas.

No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis con Sofosbuvir. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para detectar evidencia de toxicidad.
Tratamiento de sobredosis con Sofosbuvir consiste en medidas de apoyo generales que incluyen el monitoreo de signos vitales como así como la observación del estado clínico del paciente. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas se retira el 18% de la dosis administrada.

En caso de una sobredosis, se debe monitorear al paciente para detectar evidencia de toxicidad y se debe aplicar tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

Concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIONES Y CONSERVACIÓN

Conservación

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C, en lugar seco, en su envase original

Presentación

Sofostrys se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

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

Ante cualquier duda consulte a su médico.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD y DESARROLLO SOCIAL

CERTIFICADO N°

LABORATORIOS SERTEX S.R.L.

Brown 2862, Rosario, Santa Fe - Argentina

Dirección Técnica: Sergio Burgio - Farmacéutico M.P. 3397

Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
SERTEX S.R.L
CUIT 30589302253
Gerencia

anmat
BURGIO Sergio Ariel
CUIL 23229555359

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SOFOSTRYS
SOFOSBUVIR- 400 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de SOFOSTRYS contiene:

Sofosbuvir	400,000 mg
Manitol	310,000 mg
Celulosa Microcristalina	306,000 mg
Croscarmelosa sódica	60,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,000 mg
Estearato de magnesio	18,000 mg
Lay AQ P50204P(*)	30,375 mg
Laca alumínica amarillo ocaso FD&CN°6	4,625 mg

(*) Componentes de la cubierta: Alcohol Polivinílico 12,150 mg, Polietilenglicol 3350 6,166 mg, Talco 4,465 mg, Dióxido de Titanio 7,594 mg.

Lote: xxx
Vencimiento: xxx

Contenido: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C, en lugar seco, en su envase original.
Ver prospecto adjunto

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica No puede repetirse sin una nueva receta.

"Ante cualquier duda consulte a su [illegible]"

Especialidad medicinal autorizada por el r[illegible]ud

Certificado N°

anmat
BURGIO Sergio Ariel
CUIL 23229555359

anmat
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
SERTEX S.R.L
CUIT 30589302253
Gerencia

LABORATORIOS SERTEX S.R.L.

Dirección Técnica: Sergio Burgio M.P. 3397
Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

SOFOSTRYS
SOFOSBUVIR 400 MG
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de SOFOSTRYS contiene:

Sofosbuvir	400,000 mg
Manitol	310,000 mg
Celulosa Microcristalina	306,000 mg
Croscarmelosa sódica	60,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,000 mg
Estearato de magnesio	18,000 mg
Lay AQ P50204P(*)	30,375 mg
Laca alumínica amarillo ocaso FD&CN°6	4,625 mg

(*) Componentes de la cubierta: Alcohol Polivinílico 12,150 mg, Polietilenglicol 3350 6,166 mg, Talco 4,465 mg, Dióxido de Titanio 7,594 mg.

Vencimiento: xxx
Lote: xxx
Contenido: Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos
Conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C, en lugar seco, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica No puede repetirse sin una nueva receta.

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud y Desarrollo Social

CERTIFICADO Nº

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
BURGIO Sergio Ariel
CUIL 23229555359

LABORATORIOS SER
Dirección Técnica: Sergio B

anmat

anmat
Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina

SERTEX S.R.L
CUIT 30589302253
Gerencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

5 de diciembre de 2019

DISPOSICIÓN N° 9818

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

CERTIFICADO N° 59132

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000364-17-0

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
SOFOSBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	659413

CHIACCHIARI Sandra Beatriz
CUIL 27209653686

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 03 DE DICIEMBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 9818

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59132

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: SERTEX S.R.L.

Nº de Legajo de la empresa: 7009

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SOFOSTRYS

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SOFOSBUVIR 400 mg

Excipiente (s)
MANITOL 310 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 306 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 60 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 12,15 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 6,166 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,465 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,594 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO NARANJA - S - LACA ALUMINICA 4,625 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: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO PEAD BLANCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 ºC, EN LUGAR SECO, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX15

Acción terapéutica: Antiviral de acción directa; código ATC: J05AX15

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Pacientes adultos: SOFOSTRYS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección por virus de la hepatitis C crónica (VHC) como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. • Infección de genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con interferón pegilado y ribavirina • Infección de genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina. Pacientes pediátricos: SOFOSTRYS está indicado para el tratamiento de la infección crónica por genotipo 2 o 3 del VHC en pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen al menos 35 kg sin cirrosis o con cirrosis compensada para uso en combinación con ribavirina.

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 & CÍA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844, BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844, BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844, BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000364-17-0

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -