



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASVMAT

DISPOSICIÓN N° 2035

BUENOS AIRES, 24 DE FEBRERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000226-16-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR 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° 2035

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:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2035

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR 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 SOFOSBUVIR LAFEDAR 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 - 06/01/2017 14:43:33, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 06/01/2017 14:43:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/07/2016 12:18:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/01/2017 14:43:33 .

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2035

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 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/01/2017 14:43:33 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- 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 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- 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° 1-0047-2000-000226-16-9

DISPOSICIÓN N° 2035



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el paciente

SOFOSBUVIR LAFEDAR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE
UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.**

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN
ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN
FARMACEUTICO.**

**ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE
DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS
SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.**

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES
POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER
EFICAZ.**

¿QUE CONTIENE SOFOSBUVIR LAFEDAR?

El **ingrediente activo** es Sofosbuvir. Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de sofosbuvir.

Los demás componentes son: Manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, LayAQ P50204P (Alcohol polivinílico; Polietilenglicol 3350; Talco; Dióxido de Titanio) y Laca aluminica Amarillo Ocaso Nro 6.

¿QUÉ ES SOFOSBUVIR LAFEDAR Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

SOFOSBUVIR LAFEDAR contiene el principio activo sofosbuvir, que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar la infección crónica (que dura mucho tiempo) por el virus de la hepatitis C de genotipo 1, 2, 3, 4 en adultos de 18 años de edad y mayores.

SOFOSBUVIR se toma siempre con otros medicamentos. No actúa solo. Se



toma frecuentemente con:

- Ribavirina, o
- Peginterferón alfa y ribavirina

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con SOFOSBUVIR LAFEDAR. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico.

¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN UTILIZAR SOFOSBUVIR LAFEDAR?

No tome SOFOSBUVIR LAFEDAR

- Si es alérgico a sofosbuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Si este es su caso, informe a su médico inmediatamente.

¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SOFOSBUVIR LAFEDAR?

Advertencias y precauciones

SOFOSBUVIR LAFEDAR se toma siempre con otros medicamentos. Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si:

- Toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).
- Tiene problemas hepáticos distintos de la hepatitis C, p. ej. si está a la espera de un trasplante hepático.
- Se ha sometido a un trasplante hepático.
- Padece problemas renales. Hable con su médico si padece problemas renales graves o si está en tratamiento con diálisis renal, ya que no se han estudiado por completo los efectos de sofosbuvir en los pacientes con problemas renales graves.
- 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 bebe 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 LAFEDAR. No debe tomar SOFOSBUVIR LAFEDAR 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

Consulte inmediatamente a su médico si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimientos

Niños y adolescentes

NO dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de SOFOSBUVIR en niños y adolescentes.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos secundarios más comunes de sofosbuvir 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.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave,



informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

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

¿CÓMO TOMAR SOFOSBUVIR LAFEDAR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis recomendada

La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día**, acompañado o no de alimentos. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar SOFOSBUVIR.

Trague el comprimido entero. No mastique, machaque ni parta el comprimido. Informe a su médico o farmacéutico si tiene problemas para tragar los comprimidos.

SOFOSBUVIR LAFEDAR se debe tomar siempre en combinación con otros medicamentos utilizados contra la hepatitis C.

Si olvidó tomar SOFOSBUVIR LAFEDAR

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

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

No interrumpa el tratamiento con SOFOSBUVIR LAFEDAR a menos que su médico se lo indique.

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

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, debe ponerse en contacto con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Tenga consigo el envase de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado 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.

En caso de sobredosis accidental contactarse con un Centro de Intoxicaciones o el Hospital más cercano.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ":
(011) 4962-6666/2247, 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: (011) 4658-7777 / 0800-333-0160



¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.

PRESENTACIÓN:

SOFOSBUVIR LAFEDAR se presenta en envases conteniendo 4, 12, 20, 40 y 80 blisters de 7 comprimidos recubiertos; y 2, 6, 10, 20 y 40 blisters de 14 comprimidos recubiertos. Siendo las presentaciones de 20, 40 y 80 blisters de 7 comprimidos recubiertos y de 10, 20 y 40 blisters de 14 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein -- Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Prospecto

SOFOSBUVIR LAFEDAR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubiertos contiene:

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| SOFOSBUVIR | 400 mg |
| MANITOL | 310 mg |
| CROSCARMELOSA SODICA | 60 mg |
| DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL | 6 mg |
| ESTEARATO DE MAGNESIO | 18 mg |
| CELULOSA MICROSCISTALINA c.s.p. | 1100 mg |
| LAY AQ P50204P(*) | 30,375 mg |
| LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO N°6 | 4,625 mg |

(*)Composición cuali-cuantitativa de Lay AQ P50204P: Alcohol polivinílico 12,12 mg;
Polietilenglicol 3350 6,17 mg; Talco 4,46 mg; Dióxido de Titanio 7,62 mg.

Acción Terapéutica

Antiviral de acción directa; código ATC: J05AX15.

Indicaciones

SOFOSBUVIR LAFEDAR 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

Acción farmacológica

Sofosbuvir es un análogo nucleotídico inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.

Mecanismo de acción

El sofosbuvir es un antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C. [ver *Microbiología*]



Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca: Al administrar una dosis tres veces mayor que la dosis máxima recomendada, sofosbuvir no prolonga el intervalo QTc en una medida que sea clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, sofosbuvir se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se observa al cabo de 0,5-2 horas después de la administración, independientemente de la dosis. La concentración plasmática máxima de GS-331007 (principal metabolito de sofosbuvir) se observa de 2 a 4 horas después de la administración. El ABC0-24 de sofosbuvir es un 60 % más alta en comparación con sujetos sanos y el ABC0-24 del GS-331007 es un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectados por el VHC. Las ABC correspondientes al sofosbuvir y al GS-331007 son casi proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 200 mg a 1200 mg.

Efectos de los alimentos

Sofosbuvir puede administrarse independientemente de los alimentos.

Distribución

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

Metabolismo

Sofosbuvir se 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) o la carboxilesterasa 1 (CES1) humanas 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*.

Eliminación

La depuración renal es la principal vía de eliminación. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 es de 0,4 y 27 horas, respectivamente.



Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza: La raza no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007.

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

Pacientes de edad avanzada

En sujetos entre 19 y 75 años, la edad no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

Insuficiencia renal

Una sesión de 4 horas de hemodiálisis elimina aproximadamente el 18 % de la dosis administrada. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha establecido la seguridad de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver *Posología y administración*].

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos.

Evaluación de interacciones medicamentosas

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos gp-P- y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores de gp-P en el intestino (por ejemplo, rifampicina o la hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que lleva a una reducción de efecto terapéutico de sofosbuvir, y por lo tanto el uso concomitante con SOFOSBUVIR LAFEDAR no se recomienda [ver *Advertencias e Interacciones medicamentosas*]. La coadministración de sofosbuvir con fármacos que inhiben la gp-P y/o PRCM puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin aumentar la concentración plasmática de GS-331007; en consecuencia, sofosbuvir se puede coadministrar con gp-P y/o inhibidores de la PRCM. Sofosbuvir y GS-331 007 no son inhibidores de la gp-P y PRCM y por lo tanto no se espera que aumente la exposición de



los fármacos que son sustratos de estos transportadores. La vía de activación metabólica intracelular de sofosbuvir está mediada por lo general por hidrolasas de baja afinidad y de alta capacidad y las vías de fosforilación de nucleótidos que son poco probable que sean afectadas por las drogas concomitantes

Microbiología

Mecanismo de acción:

Sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), 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 1b, 2a, 3a y 4a del VHC con un valor de CI_{50} comprendido entre 0,7 y 2,6 μM . GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Actividad antiviral

En pruebas con replicones del VHC, los valores de CE_{50} de sofosbuvir frente a replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y los replicones quiméricos 1b que codifican la NS5B de los genotipos 2b, 5a ó 6a variaron de 0,014 a 0,11 μM . La CE_{50} mediana de sofosbuvir frente a replicones quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5B a partir de aislados clínicos fue de 0,062 (Intervalo: 0,029 – 0,128 μM) para el genotipo 1a (n = 67), de 0,102 (Intervalo: 0,045 – 0,170 μM) para el genotipo 1b (n = 29), de 0,029 (Intervalo: 0,014 – 0,081 μM) para el genotipo 2 (n = 15) y de 0,081 (Intervalo: 0,024 – 0,181 μM) para el genotipo 3a (n = 106). En ensayos de virus infecciosos, los valores de CE_{50} del sofosbuvir frente a los genotipos 1a y 2a fueron de 0,03 y 0,02 μM , respectivamente. La presencia del 40 % de suero humano no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC. La evaluación del sofosbuvir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC de las células de replicones.

Resistencia

En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con susceptibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución principal S282T de la NS5B en todos los genotipos de replicón estudiados. Se desarrolló una sustitución M289L junto con la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la susceptibilidad 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 susceptibilidad reducida al 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 mostraron susceptibilidad a los inhibidores de la NS5A y a la ribavirina. Los replicones del VHC que expresaron las sustituciones T390I y F415Y asociadas con la ribavirina mostraron susceptibilidad al sofosbuvir. El sofosbuvir tuvo actividad contra los replicones del VHC con variantes resistentes a inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B e inhibidores de la NS5A.

POSOLOGÍA

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

SOFOSBUVIR se debe usar en combinación con ribavirina o con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la Tabla 3 se indican los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con SOFOSBUVIR. Para pacientes coinfectados con VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla 3. Remitirse a Interacciones Medicamentosas para recomendaciones de dosis de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

Tabla 3: Regímenes de tratamiento recomendados y duración.

| Población de pacientes ^a | Tratamiento | Duración |
|-------------------------------------|--|------------|
| Genotipo 1 o 4 | Sofosbuvir + ribavirina ^b + peginterferón alfa ^a | 12 semanas |
| Genotipo 2 | Sofosbuvir + ribavirina ^b | 12 semanas |
| Genotipo 3 | Sofosbuvir + ribavirina ^b | 24 semanas |

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

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

Pacientes con VHC genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en



interferón: El tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

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

Modificación de la dosis

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

Interrupción de la administración

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

Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] menor que 30 ml/min/1,73m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir [ver *Uso en poblaciones específicas y Farmacocinética*]

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación.

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

ADVERTENCIAS

Generales

Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el VHC: En la experiencia durante su comercialización, se han



informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con sofosbuvir en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco con 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 al menos las primeras 2 semanas del 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 un cuasi-desmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria [ver *Reacciones adversas*, *Interacciones medicamentosas*].

Riesgo de efecto terapéutico reducido debido al uso con inductores de la glucoproteína P: Los medicamentos que son inductores de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*],) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir. Dichos medicamentos no deben usarse con sofosbuvir [ver *Interacciones medicamentosas*].



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.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), mientras que GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son inductores de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir, por ello el uso concomitante con SOFOSBUVIR LAFEDAR no es recomendado. La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con sofosbuvir se resume en la Tabla 4. La tabla no es una lista exclusiva.

Tabla 4: 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 | Efectos en la concentración ^b | Comentario clínico |
|-------------------------------|---|---|
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Amiodarona | Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir | La coadministración de amiodarona con sofosbuvir 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 <i>Reacciones Adversas</i>]. |
| ANTICONVULSIVOS | | |



| | | |
|---|-----------------------------|--|
| Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina | ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 | Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante. |
| ANTIMICOBACTERIANOS | | |
| Rifabutina Rifampicina Rifapentina | ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 | Se prevé que la administración concomitante de Sofosbuvir con rifabutina o rifapentina reduzca las concentraciones de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Sofosbuvir. No se recomienda dicha administración concomitante. Sofosbuvir no debe usarse con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal. |
| SUPLEMENTOS HERBALES | | |
| Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) | ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 | Sofosbuvir no debe usarse con hierba de San Juan, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal. |
| INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH | | |
| 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: Además de los fármacos incluidos en la Tabla 4, 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: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, 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 sobre carcinogenicidad del sofosbuvir en ratones y ratas, los que tuvieron 2 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 ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información adicional. El sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embrionofetal 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. No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, sofosbuvir debe utilizarse en el embarazo solo 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 cuyas parejas femeninas están embarazadas. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener más información sobre el uso en hombres y mujeres en edad fértil.

Datos en animales: No se han observado efectos en el desarrollo fetal de ratas y conejos que recibieron las dosis más altas evaluadas. En las ratas y los conejos, la exposición según el área bajo la curva (ABC) al metabolito predominante en circulación GS-331007 aumentó durante el transcurso de la gestación aproximadamente de 5 a 10 veces y de 12 a 28 veces más que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada, respectivamente.

Madres en período de lactancia: No se sabe si 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 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 la información de prescripción de ribavirina para obtener más información



sobre el uso en madres lactantes.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de SOFOSBUVIR en niños y adolescentes <18 años.

Pacientes de edad avanzada: Se administró sofosbuvir 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 ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o que precisa hemodiálisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver Posología y Farmacocinética]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con CICr < 50mL/min.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis de SOFOSBUVIR en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh) [ver *Farmacocinética*]. No se han establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en casos de descompensación hepática.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático: 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



Laboratorios
LAFEDAR

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 ≤ 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 <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 trasplante hepático: 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

Las siguientes reacciones adversas serias se describen a continuación y en otras partes del presente prospecto:

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

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con sofosbuvir + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) para la politerapia con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento (todos los grados) informados en ≥ 15 % de los sujetos: Fatiga, dolor de cabeza, Náuseas, Insomnio, Prurito, Anemia, Astenia, Erupción cutánea, Disminución del apetito, escalofríos, enfermedad pseudogripal, pirexia, diarrea, neutropenia, mialgia, irritabilidad.



Reacciones adversas menos frecuentes (<1 %):

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

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

Anomalías de laboratorio: Elevaciones de bilirrubina, elevaciones de creatina cinasa, elevaciones de lipasas.

| Parámetros hematológicos | Regímenes sin interferón | | | Regímenes con interferón | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|--|
| | Placebo 12 semanas N=71 | SOF ^a +RBV ^{b,d} 12 semanas N=647 | SOF ^a +RBV ^{b,d} 24 semanas N=250 | PEG ^c + RBV ^{b,e} 12 semanas N=242 | SOF ^a + PEG ^c + RBV ^{b,d} 24 semanas 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 |

Pacientes Co-infectados con VHC/VIH-1: El perfil de seguridad en sujetos co infectados con VHC/VIH-1 es similar al observado en sujetos mono infectados por el VHC.

Otras reacciones adversas durante el uso de sofosbuvir:

Sobredosis

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única de 1.200 mg (tres veces la dosis recomendada) administrada a 59 sujetos sanos. En ese ensayo no se observaron efectos no deseados con esta dosis y las reacciones adversas fueron similares en frecuencia e intensidad 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 elimina el 18 % de la dosis administrada.



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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.

PRESENTACIÓN:

SOFOSBUVIR LAFEDAR se presenta en envases conteniendo 4, 12, 20, 40 y 80 blisters de 7 comprimidos recubiertos; y 2, 6, 10, 20 y 40 blisters de 14 comprimidos recubiertos. Siendo las presentaciones de 20, 40 y 80 blisters de 7 comprimidos recubiertos y de 10, 20 y 40 blisters de 14 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

"Este medicamento ha sido prescrito 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.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Laboratorios Lafedar S.A.

Valentín Torrá 4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última modificación:

anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios

anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase primario blíster

SOFOSBUVIR LAFEDAR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos
"Logo del laboratorio"

Blíster conteniendo 7 comprimidos recubiertos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Nota: este mismo proyecto de rótulo se utiliza para blíster conteniendo 14 comprimidos recubiertos.



SEIN Gustavo Omar



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: envase secundario

SOFOSBUVIR LAFEDAR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 4 blisters de 7 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

*Cada comprimido recubierto de SOFOSBUVIR LAFEDAR contiene: Sofosbuvir 400 mg
Excipientes: Manitol, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s., LayAQ P50204P (Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 3350, Talco y Dióxido de Titanio), Laca aluminica Amarillo ocaso nro 6*

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C, EN LUGAR SECO,
EN SU ENVASE ORIGINAL. NO CONGELAR NI FREEZAR.

LAFEDAR S.A.
Valentin Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica
No puede repetirse sin una nueva receta. Ante cualquier duda consulte a su médico.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para envases conteniendo 12, 20, 40 y 80 blisters de 7 comprimidos recubiertos. Siendo las 3 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



Proyecto de Rótulo: envase secundario

SOFOSBUVIR LAFEDAR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 2 blisters de 14 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

*Cada comprimido recubierto de SOFOSBUVIR LAFEDAR contiene: Sofosbuvir 400 mg
Excipientes: Manitol, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Celulosa microcristalina c.s., LayAQ P50204P (Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 3350, Talco y Dióxido de Titanio), Laca aluminica Amarillo ocase nro 6*

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C, EN LUGAR SECO,
EN SU ENVASE ORIGINAL. NO CONGELAR NI FREEZAR.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica
No puede repetirse sin una nueva receta. Ante cualquier duda consulte a su médico.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para 40 blisters de 14 comprimidos recubiertos. Siendo las 3 ú
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


anmat
LAFEDAR S.A.
CUIT 30681071381
Asuntos Regulatorios


anmat
SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ndo 6, 10, 20 y
ciones de USO

1 de marzo de 2017

DISPOSICIÓN N° 2035

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

CERTIFICADO N° 58318

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000226-16-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SOFOSBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

645642



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. Caballito 2191

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869

Buenos Aires, 24 DE FEBRERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 2035

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58318

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: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SOFOSBUVIR LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SOFOSBUVIR 400 mg

Excipiente (s)

MANITOL 310 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 60 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 1100 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 12,12 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 6,17 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,46 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,62 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985:1) 4,625 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 Y 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE O CAJA CONTENIENDO 4, 12, 20, 40 Y 80 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS MAS PROSPECTO; Y 2, 6, 10, 20 Y 40 BLISTERS DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS MAS PROSPECTO. SIENDO LAS PRESENTACIONES DE 20, 40 Y 80 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y DE 10, 20 Y 40 BLISTERS DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 28, 84, 140 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 560 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 °C, EN LUGAR SECO, EN SU ENVASE ORIGINAL. NO CONGELAR NI FREEZAR.

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

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX15

Acción terapéutica: Antiviral de acción directa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOFOSBUVIR LAFEDAR 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 |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 0507-6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPUBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 0507-6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPUBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

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

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 0507-6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPUBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000226-16-9



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