



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

Disposición

Número: DI-2018-6723-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000276-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000276-17-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma G.P. PHARM 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).

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:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma G.P. PHARM 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 ANISOVIR 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 G.P. PHARM S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 18/09/2017 16:53:30, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 18/09/2017 16:53:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 18/09/2017 16:53:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 18/09/2017 16:53:30 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma G.P. PHARM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 04/05/2018 14:55:37 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. Inscribese 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° 1-0047-2000-000276-17-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.07.02 10:53:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ANISOVIR SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ANISOVIR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ANISOVIR
3. Cómo tomar ANISOVIR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ANISOVIR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ANISOVIR y para qué se utiliza

ANISOVIR; contiene el principio activo sofosbuvir, que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1, 2, 3,4 en adultos de 18 años de edad y mayores. La hepatitis C es una infección viral del hígado. Este medicamento actúa reduciendo la cantidad de virus de la hepatitis C en el organismo y eliminando el virus de la sangre tras cierto tiempo.

ANISOVIR 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 ANISOVIR Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ANISOVIR

No tome ANISOVIR

- Si es alérgico a sofosbuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).

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

Advertencias y precauciones

ANISOVIR se toma siempre con otros medicamentos (ver sección 1 más arriba).

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

- Toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (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
- Tiene VIH
- Tiene cualquier otra afección médica
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar sofosbuvir en combinación con ribavirina, también debe leer el prospecto de este último para obtener información importante sobre el embarazo.
- Esta amamantando o planea amamantar. No se sabe si sofosbuvir pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebé si decide tomar sofosbuvir.
- 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.

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

Análisis de sangre

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

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

hepatitis C.

Niños y adolescentes

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

Toma de ANISOVIR con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y los medicamentos adquiridos sin receta.

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

- Amiodarona
- Carbamazepina
- Oxcarbamazepina
- Fenitoina
- Fenobarbital
- Rifabutina
- Rifampicina
- Rifapentina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que contenga hierba de san juan
- Tipranavir

Embarazo y anticoncepción

Se debe evitar el embarazo debido al uso de ANISOVIR junto con ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por tanto, usted y su pareja deben tomar precauciones especiales en la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca un embarazo.

- ANISOVIR se usa frecuentemente junto con ribavirina. Ribavirina puede

causar daños al feto. Por ello, es muy importante que usted (o su pareja) **no se quede embarazada** durante este tratamiento.

- Usted o su pareja deben usar un método eficaz de control del embarazo **durante el tratamiento y después del mismo**. Es muy importante que lea la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina muy detenidamente. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted.
- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con ANISOVIR o en los meses posteriores, debe **ponerse en contacto con su médico inmediatamente**.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento con ANISOVIR. Se desconoce si sofosbuvir, el principio activo de ANISOVIR, pasa a la leche materna humana.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes refirieron cansancio, mareo, visión borrosa y reducción de la atención cuando tomaron ANISOVIR junto con otros medicamentos para tratar la infección de hepatitis C. Si nota cualquiera de estos efectos adversos, no conduzca ni use ninguna herramienta o máquina.

3. Cómo tomar ANISOVIR

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

Dosis recomendada

La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día**, acompañado de alimentos. Su médico le indicará durante cuánto tiempo debe tomar ANISOVIR. Trague el comprimido entero. No mastique, machaque ni parta el comprimido,

ya que tiene un sabor muy amargo. Informe a su médico si tiene problemas para tragar los comprimidos.

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

Si vomita en **menos de 2 horas** después de tomar ANISOVIR, tome otro comprimido. Si vomita tras **más de 2 horas** después de tomarlo, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado de forma regular.

Si olvidó tomar ANISOVIR

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis:

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

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

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

Si toma más ANISOVIR del que debe

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 blíster 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.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

- Fiebre, escalofríos, síntomas pseudogripales
- Diarrea, náuseas, vómitos
- Problemas para dormir (insomnio)
- Cansancio e irritabilidad
- Dolor de cabeza
- Exantema, picor en la piel
- Pérdida de apetito
- Sensación de mareo
- Dolores musculares, dolor en las articulaciones
- Falta de aliento, tos

Los análisis de sangre también pueden mostrar:

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

Efectos adversos frecuentes

(Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Cambios del estado de ánimo, depresión, ansiedad y agitación
- Visión borrosa
- Dolores de cabeza intensos (migraña), pérdida de la memoria, pérdida de la concentración
- Pérdida de peso
- Falta de aliento con los esfuerzos
- Molestias abdominales, estreñimiento, sequedad de boca, indigestión, reflujo ácido
- Caída y adelgazamiento del cabello
- Sequedad de la piel
- Dolor de espalda, espasmos musculares
- Dolor en el pecho, debilidad
- Resfriados (nasofaringitis)

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

5. Conservación de ANISOVIR

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, en lugar seco, en su envase original. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ANISOVIR

- **El principio activo es** sofosbuvir. Cada comprimido recubierto contiene 400 mg de sofosbuvir.
- **Los demás componentes son:**

Núcleo del comprimido:

Manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

PRESENTACIÓN:

ANISOVIR se presenta en envases conteniendo 28,56, y 140, 280, 560, comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA DENTRO DE UN PLAN DE MINIMIZACION DE RIESGOS

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

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

GP PHARM S.A.

Dirección Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez, Pcia. de Buenos Aires

Elaboración y acondicionamiento secundario: Panamá 2121, (B1640DKC)
Martinez, Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento primario en: Monteagudo 371, (B1672AFG) - Villa Lynch. Prov.
de Buenos Aires

Fecha de última revisión: / /



GP PHARM SA
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

ANISOVIR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada comprimido RECUBIERTO contiene:

SOFOSBUVIR	400,00 mg
MANITOL	310,00 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	306,00 mg
CROSCARMELOSA SODICA	60,00 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL	6,00 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	18,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa *	14,60 mg
Lactosa*	14,30 mg
Triacetina *	3,50 mg
Dióxido de titanio *	1,72 mg
Óxido de Hierro amarillo E172	0,88 mg

** Componentes De Lay AQ HL15457T

Acción Terapéutica

Antiviral de acción directa

Código ATC:J05AX15

Indicaciones

ANISOVIR está indicado en combinación con otros medicamentos para el

tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC), de genotipo 1, 2, 3, o 4 en adultos.

Características Farmacológicas / Propiedades

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C. Es un inhibidor pangenotípico 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 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 (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.

Propiedades Farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca.

Se evaluó el efecto de 400 y 1200 mg de sofosbuvir (tres veces la dosis recomendada) en el intervalo QTc en un ensayo de examen exhaustivo del intervalo QT , aleatorizado, de dosis única , controlado con placebo y principio activo (400 mg de moxifloxacina) , con cruzamiento en cuatro periodos , realizado en 59 sujetos sanos. Al administrar una dosis tres veces mayor a la dosis máxima recomendada, sofosbuvir no prolonga el intervalo QTc en una medida que sea clínicamente relevante.

Propiedades Farmacocinéticas

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

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir y su principal metabolito circulante GS-331007 se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Tras la administración oral, sofosbuvir se absorbió rápidamente y la concentración plasmática máxima se observó unas 0,5-2 horas después de la administración, independientemente de la dosis. La concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó de 2 a 4 horas después de la administración. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos con infección por el VHC de genotipos 1 a 6 (n = 986), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir y de GS-331007 en situación de equilibrio fue de 1.010 ng·h/ml y de 7.200 ng·h/ml, respectivamente. En comparación con los sujetos sanos (n = 284), el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir y de GS-331007 fue un 57 % más alta y un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectados por el VHC.

Efectos de los alimentos

Sofosbuvir puede administrarse independientemente de los alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosforamidoato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de

actividad contra el VHC in vitro. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [14C]-sofosbuvir, sofosbuvir y GS-331007 representaron aproximadamente el 4 % y >90 % de la exposición sistémica relacionada con el fármaco (suma del AUC ajustada por el peso molecular de sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente.

Eliminación

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

Linealidad / No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza

La raza no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la exposición de 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

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en sujetos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 50 y < 80 ml/min/1,73m²), moderada (TFGe ≥ 30 y < 50 ml/min/1,73m²) y grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) y en sujetos con NT que precisa hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m²), el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC_{0-inf} de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los sujetos con NT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. No se pudo determinar con fiabilidad el AUC_{0-inf} de GS-331007 en los sujetos con NT. No obstante, los datos indican una exposición al menos 10 y 20 veces mayor a GS-331007 en la NT en comparación con los sujetos normales cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes ó 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente.

La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS-331007. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis eliminó 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 evaluado la seguridad de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave o NT. No se puede recomendar una dosis

específica para los pacientes con disfunción renal grave o NT.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del fármaco durante 7 días en sujetos infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los sujetos con función hepática normal, el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC₀₋₂₄ de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en 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

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 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 potentes de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir y por lo tanto el uso concomitante con SOFOSBUVIR no se recomienda.

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 administrarse de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P y/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 esta 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.

Actividad antiviral

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

La presencia de suero humano al 40 % 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 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.

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

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

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.

Posología y forma de administración

El tratamiento con ANISOVIR debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

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 1 se indican los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con sofosbuvir. Para pacientes coinfectados VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla1. Remitirse a Interacciones medicamentosas para recomendaciones de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

Tabla 1: Regímenes de tratamiento y duración.

Población de pacientes*	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4	Sofosbuvir + ribavirina ^b + peginterferón alfa ^a	12 semanas
<i>Genotipo 2</i>	Sofosbuvir + ribavirina ^b	12 semanas
<i>Genotipo 3</i>	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 = 1000mg 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 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 sucede 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 se utiliza sofosbuvir en combinación con peginterferón alfa y/o ribavirina y un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con estos fármacos, la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina debe reducirse o interrumpirse según corresponda, hasta que la reacción adversa merme o disminuya en severidad. Consultar la Ficha Técnica de peginterferón para obtener información adicional sobre cómo reducir o interrumpir la dosis de peginterferón alfa y de la ribavirina.

Interrupción de la administración

Si los otros medicamentos utilizados en combinación con ANISOVIR se suspenden permanentemente, ANISOVIR 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 menor que 30 ml/min/1,73m²) o con enfermedad renal terminal debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante de sofosbuvir.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos. 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 y precauciones especiales de empleo

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 suspenden su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con sofosbuvir en combinación con un AAD también debe 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 cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

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

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

Precauciones relacionados no recomendados: No se recomienda el uso de sofosbuvir con otros productos que contengan sofosbuvir.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 potentes de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de sofosbuvir por ello el uso concomitante con ANISOVIR no es recomendado. La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con sofosbuvir se resume en la Tabla 2. La tabla no es

una lista exclusiva.

Tabla 2: 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	Comentario clínico
ANTIARRITMICOS		
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 es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco .
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital	↓Sofosbuvir ↓GS-331007	Se prevé que la administración concomitante de

Oxcarbazepina		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 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 (Hypericum perforatum)	↓Sofosbuvir ↓GS-331007	Sofosbuvir no debe usarse con hierba San Juan ,un potente inductor de 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 2, 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 o tenofovir disoproxil fumarato.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa: Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferon alfa para obtener información sobre la carcinogénesis y mutagenesis . 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 dos años de duración. A los ratones machos se les administraron dosis de hasta 200 mg/kg/día y de hasta 600 mg/kg/día a las hembras ,mientras que tanto las ratas macho como las hembras recibieron dosis de hasta 750 mg/kg/día .No se observaron incrementos en la incidencia de neoplasias vinculadas a medicamentos con las dosis más altas evaluadas en ratones y ratas , las que dieron lugar a una exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces mayor (en ratones macho y hembra , respectivamente) 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 ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información adicional . El sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embriofetal 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 pareja femenina está embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener más información sobre el uso en hombres y mujeres en edad fértil.

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

Madres en periodo 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 desarrollo de la lactancia materna deber ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre para la utilización de sofosbuvir y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño amamantado de la droga o de la condición materna subyacente. Si sofosbuvir se administra en un régimen con ribavirina, la información de la ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de ribavirina para obtener más información sobre el uso en madres lactantes.

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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o que precisa hemodiálisis .No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT . Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con $\text{CICr} < 50 \text{ ml/min}$.

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) . 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 evaluaron la seguridad y la eficacia del 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 el 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 extra hepáticas del cáncer ni evidencia de invasión vascular del tumor) recibieron 400 mg de sofosbuvir y 1000-1200 mg de ribavirina por día en función del peso durante 24-48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado , lo que sucediera en primera instancia. Se llevó a cabo un análisis provisional sobre 61 sujetos que recibieron sofosbuvir y ribavirina; 45 sujetos tenían el genotipo 1 del VHC ; 44 sujetos tenían un puntaje basal de Child-Pugh-Turcotte(CPT) inferior a 7 y todos los sujetos tenían un puntaje basal no ajustado ≤ 14 en el momento para enfermedad hepática terminal .De estos 61 sujetos , 41 sujetos se sometieron a trasplante de hígado luego de 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 del sofosbuvir en pacientes luego de un trasplante de hígado.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos combinados de cinco ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados). El porcentaje de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1,4 % para los sujetos que recibieron el placebo, del 0,5 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, del 0 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + ribavirina durante 16 semanas, del 11,1 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y del 2,4 % para los sujetos que recibieron sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de sofosbuvir se evaluó en cinco ensayos de fase 3 en un total de 1.568 sujetos con hepatitis C crónica de genotipos 1 a 6. Se realizó un ensayo en sujetos sin ningún tratamiento previo con hepatitis C crónica de genotipo 1, 4, 5 ó 6 en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina y los otros cuatro se efectuaron en sujetos con hepatitis C crónica de genotipo 2 ó 3 en combinación con ribavirina, incluyendo uno en sujetos sin ningún tratamiento previo, otro en sujetos que no toleraban, no eran candidatos o no deseaban el tratamiento con interferón, otro en sujetos previamente tratados con una pauta de interferón y otro en todos los sujetos independientemente de sus antecedentes de tratamiento previo o de su capacidad para recibir tratamiento con interferón. Los sujetos de estos ensayos presentaban enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis. Sofosbuvir se administró a una dosis de 400 mg una vez al día. La

dosis de ribavirina fue de 1.000-1.200 mg al día en función del peso, administrados en dos dosis divididas, y la dosis de peginterferón alfa 2a, en su caso, fue de 180 µg por semana. La duración del tratamiento era fija en cada ensayo y no estaba guiada por los niveles de ARN del VHC de los sujetos (ausencia de algoritmo guiado en función de la respuesta). Durante los ensayos clínicos, los valores plasmáticos de ARN del VHC se midieron con la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0) para uso con el High Pure System. La prueba tenía un límite inferior de cuantificación (LIdC) de 25 UI/ml. La respuesta virológica sostenida (RVS) era el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC en todos los ensayos y se definió como niveles de ARN del VHC inferiores al LIdC a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12).

Tabla de reacciones adversas

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

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 3).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina

Frecuencia	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infecciones e infestaciones:</i>		
Frecuentes	nasofaringitis	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>		
Muy frecuentes	disminución de la hemoglobina	anemia, neutropenia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas
Frecuentes	anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>		
Muy frecuentes		disminución del apetito
Frecuentes		pérdida de peso
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Muy frecuentes	insomnio	insomnio
Frecuentes	depresión	depresión, ansiedad, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Muy frecuentes	cefalea	mareo, cefalea
Frecuentes	alteraciones de la atención	migraña, deterioro de la memoria, alteraciones de la atención
<i>Trastornos oculares:</i>		
Frecuentes		visión borrosa
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>		
Muy frecuentes		disnea, tos
Frecuentes	disnea, disnea de esfuerzo, tos	disnea de esfuerzo
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>		
Muy frecuentes	náuseas	diarrea, náuseas, vómitos
Frecuentes	molestias abdominales, estreñimiento, dispepsia	estreñimiento, sequedad de boca, reflujo gastroesofágico
<i>Trastornos hepato biliares:</i>		
Muy frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre	aumento de la bilirrubina en sangre
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>		
Muy frecuentes		exantema, prurito
Frecuentes	alopecia, sequedad cutánea, prurito	alopecia, sequedad cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		
Muy frecuentes		artralgias, mialgias
Frecuentes	artralgias, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgias	dolor de espalda, espasmos musculares
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>		
Muy frecuentes	fatiga, irritabilidad	escalofríos, fatiga, síndrome pseudogripal, irritabilidad, dolor, pirexia
Frecuentes	pirexia, astenia	dolor torácico, astenia

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

Otra(s) población(es) especial(es)

Coinfección por VIH/VHC

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

fase 3.

Pacientes en espera de trasplante hepático

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

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

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

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	Placebo 12 semanas N=71	SOF + RBV 12 semanas N=647	SOF+RBV 24 semanas N=250	PEG + RBV 12 semanas N=242	SOF+PEG+RBV 24 semanas N=327
Hemoglobina (g/dl)					
<10	0	8%	6%	14%	23%
<8,5	0	1%	<1%	2%	2%
Neutrófilos ($\times 10^9 / l$)					
$\geq 0,5 - < 0,75$	1%	<1%	0	12%	15%
<0,5	0	<1%	0	2%	5%
Plaquetas ($\times 10^9/l$)					
$\geq 25 - < 50$	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.

Sobredosis

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

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de sofosbuvir. En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad.

El tratamiento de la sobredosis de sofosbuvir consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente (53 % de tasa de extracción) el principal metabolito circulante GS-331007. Una sesión de 4 horas de hemodiálisis eliminó 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

Conservación

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, en lugar seco, en su envase original.

Presentación

ANISOVIR se presenta en envases conteniendo 28, 56, y 140, 280, 560, comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

GP PHARM S.A.

Dirección Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Elaboración y acondicionamiento secundario: Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento primario en: Monteagudo 371, (B1672AFG) - Villa Lynch. Prov. de Buenos Aires

Fecha de revisión última .../.../....”



GP PHARM SA
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

ANISOVIR

SOFOSBUVIR 400 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote Nro

Vto

COMPOSICIÓN CUALITATIVA

SOFOSBUVIR	400,00 mg
MANITOL	310,00 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	306,00 mg
CROSCARMELOSA SODICA	60,00 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL	6,00 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	18,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa *	14,60 mg
Lactosa*	14,30 mg
Triacetina *	3,50 mg
Dióxido de titanio *	1,72 mg
Óxido de Hierro amarillo E172	0,88 mg

** Componentes De Lay AQ HL15457T

Presentación : 7 comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco a una temperatura entre 15°C y 30 °C en su envase original.

NO CONSUMIR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

GP PHARM S.A.

Dirección Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez, Pcia. de Buenos Aires.

Elaboración y acondicionamiento secundario en: Panamá 2121, (B1640DKC) Martinez,
Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento primario: Monteagudo 371, (B1672AFG) - Villa Lynch. Prov. de
Buenos Aires

Nota: Igual texto se presenta en envases conteniendo 28, 56, y 140, 280, 560, comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



GP PHARM SA
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



13 de julio de 2018

DISPOSICIÓN N° 6723

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

CERTIFICADO N° 58753

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000276-17-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SOFOBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

652784



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 02 DE JULIO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 6723

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58753

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: G.P. PHARM S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7045

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ANISOVIR

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 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
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 14,6 mg CUBIERTA 1
LACTOSA 14,3 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 3,5 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,72 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,88 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL/PVDC

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, Y 140, 280, 560, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS 3 ÚLTIMAS PRESENTACIONES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 28, 56, 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: 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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX15

Acción terapéutica: Antiviral de acción directa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ANISOVIR está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC), de genotipo 1, 2, 3, o 4 en adultos

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
GP PHARM SA	10410 y 5244/17	PANAMA 2121	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ARGENPACK SA	3145/07	MONTEAGUDO 365/71	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País



GP PHARM SA	10410 Y 5244/17	PANAMA 2121	MARTINEZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------	-----------------	-------------	-------------------------------	------------------------

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000276-17-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113