

DISPOSICIÓN N° 6126



BUENOS AIRES, 09 DE JUNIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000422-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ULTRA PHARMA 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

DISPOSICIÓN N° 6126



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASUMAT

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 ULTRA PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6126

medicinal de nombre comercial ULTRABUVIR 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 - 25/04/2016 09:37:11, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 25/04/2016 09:37:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 25/04/2016 09:37:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 25/04/2016 09:37:11 .

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

DISPOSICIÓN N° 6126



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma ULTRA PHARMA 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 - 27/05/2016 13:53:01 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000422-15-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ULTRABUVIR

SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Sofosbuvir.....400 mg.

Excipientes:

Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, LAY AQ P50204P* y colorante amarillo ocaso, laca de aluminio (CI 15985).....C.S.

*Contiene alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

Acción Terapéutica

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

Indicaciones Terapéuticas

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

Características Farmacológicas/Propiedades

Acción farmacológica

Sofosbuvir 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 μ M. 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.

Los comprimidos de ULTRABUVIR se administran por vía oral. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir. Los comprimidos contienen los siguientes ingredientes inactivos: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos, y el material de recubrimiento contiene los siguientes ingredientes inactivos alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio y colorante amarillo ocaso, laca de aluminio (CI 15985).

Mecanismo de acción

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

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 únicas, controlado con placebo y principio activo (400 mg de moxifloxacina), con cruzamiento en cuatro períodos, realizado en

59 sujetos sanos. Al administrar una dosis tres veces mayor que la dosis máxima recomendada, ULTRABUVIR 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

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de sofosbuvir con una comida estandarizada de alto contenido graso ralentizó la tasa de absorción de sofosbuvir. El grado de absorción del sofosbuvir aumentó aproximadamente 1,8 veces, con escaso efecto sobre la concentración máxima. La exposición a GS-331007 no se alteró como consecuencia de la comida de alto contenido graso.

Distribución

Sofosbuvir no es un sustrato para los transportadores de captación hepáticos, polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 ó 1B3, ni para el transportador de cationes orgánicos (TCO) 1.

Aunque sujeto a secreción tubular activa, GS-331007 no es un sustrato para los transportadores renales, incluido el transportador de aniones orgánicos (TAO) 1 ó 3, el TCO 2, la proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2, la glucoproteína P, la BCRP ni el transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos glucoproteína P, BCRP, PRMF 2, bomba exportadora de sales biliares (BESB), PTAO 1B1, PTAO 1B3 ni TCO 1. GS-331007 no es un inhibidor de TAO 1, TCO 2 ni EMFCT 1.

Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas (datos ex vivo) en aproximadamente un 85 % 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. Tras una dosis única de 400 mg de [14C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad 14C fue de aproximadamente 0,7.

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) humana o la carboxilesterasa 1 (CES1) y una escisión del fosoramidato 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

Sexo y raza

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

Población pediátrica

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

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

La eficacia, en cuanto a respuesta virológica rápida, ha demostrado correlacionarse con la exposición a sofosbuvir así como a GS-331007. No obstante, ninguna de estas dos entidades ha demostrado ser un marcador indirecto general de eficacia (RVS12) a la dosis terapéutica de 400 mg.

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 ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR en los pacientes con insuficiencia 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

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 ULTRABUVIR, y por lo tanto el uso concomitante con ULTRABUVIR no se recomienda [ver Advertencias e Interacciones medicamentosas]. La coadministración de ULTRABUVIR 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, ULTRABUVIR 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.

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 μ M, respectivamente, y los valores de CE50 de sofosbuvir frente a replicones quiméricos 1b de los genotipos 2b, 5a ó 6a capaces de codificar la NSSB fueron de 0,014 a 0,015 μ M. La CE50 media \pm DE de sofosbuvir frente a replicones quiméricos capaces de codificar secuencias de la NSSB a partir de aislados clínicos fue de 0,068 \pm 0,024 μ M para el genotipo 1a (n = 67), de 0,11 \pm 0,029 μ M para el genotipo 1b (n = 29), de 0,035 \pm 0,018 μ M para el genotipo 2 (n = 15) y de 0,085 \pm 0,034 μ 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

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 NSSB 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 NSSB

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.

Tabla de Respuesta virológica postrasplante en sujetos con ARN del VHC <LidC en el momento del trasplante hepático

	Semana 12 postrasplante (RVPT)^b
Respuesta virológica	23/37 (62 %)

^a Los sujetos evaluables se definen como aquellos que han alcanzado el hito especificado en el momento del análisis preliminar.

^b RVPT: respuesta virológica postrasplante (ARN del VHC <LidC 12 semanas después del trasplante).

En los pacientes que suspendieron el tratamiento a las 24 semanas, según el protocolo, la tasa de recaída fue de 11/15.

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

La dosis recomendada de ULTRABUVIR® consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos [ver Farmacocinética]. Administrar ULTRABUVIR en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la siguiente Tabla, se indica el régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada con ULTRABUVIR. Para pacientes co-infectados VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla.

Remitirse a Interacciones medicamentosas para recomendaciones de dosis de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

Tabla de Regímenes de tratamiento recomendados y duración

Población de Pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4	ULTRABUVIR + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b	12 semanas
Genotipo 2	ULTRABUVIR + ribavirina ^b	12 semanas
Genotipo 3	ULTRABUVIR + ribavirina ^b	24 semanas

- a. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con HCC de genotipo 1 o 4.
- b. La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (ClCr ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

Pacientes con VHC genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. El tratamiento con ULTRABUVIR 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.

Administrar ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR. 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.

Suspensión de la administración de dosis

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

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

Cuando se administre ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NSSA) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (ledipasvir/sofosbuvir). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueantes o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo

de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Generalmente, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el VHC. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto. No se recomienda coadministrar amiodarona con ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR y otro antiviral de acción directa:

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

Los pacientes tratados con ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR 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.

Riesgos asociados con tratamiento combinado

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

Productos relacionados no recomendados

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

Precauciones

Interacciones medicamentosas

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

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

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

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ disminución.

Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ULTRABUVIR

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 15, se evaluaron las interacciones entre ULTRABUVIR y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos [ver *Farmacocinética*]: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

Carcinogénesis, mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

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

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Categoría B para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con ULTRABUVIR en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, ULTRABUVIR debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Si ULTRABUVIR se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja femenina está embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener más información sobre el uso en hombres y mujeres en edad fértil.

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

Madres en período de lactancia

No se sabe si ULTRABUVIR y sus metabolitos se encuentran presentes en la leche materna humana. El metabolito predominante en circulación GS-331007 fue el componente principal observado en la leche de las ratas que lactaban, sin efecto en las crías amamantadas. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre para la utilización de ULTRABUVIR y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño amamantado de la droga o de la condición materna subyacente. Si ULTRABUVIR se administra en un régimen con ribavirina, la información de la ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de ribavirina para obtener más información sobre el uso en madres lactantes.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

ULTRABUVIR se administró a 90 sujetos de 65 años o más. Las tasas de respuesta observadas en los sujetos mayores de 65 años fueron similares a las de los sujetos más jóvenes en los diversos grupos de tratamiento. No se aconseja un ajuste de la dosis de ULTRABUVIR en los pacientes geriátricos [ver Farmacología clínica].

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis de ULTRABUVIR en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de ULTRABUVIR en pacientes con disfunción renal grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m²) o que requieren hemodiálisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver Posología y modo de administración y Farmacocinética]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con ClCr menor que 50 ml/min.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de ULTRABUVIR en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh) [ver Farmacocinética]. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de ULTRABUVIR en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en casos de descompensación hepática. Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado Se estudió el efecto de ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR y ribavirina; 45 sujetos tenían el genotipo 1 del VHC; 44 sujetos tenían un puntaje basal de Child-Pugh-Turcotte (CPT) inferior a 7 y todos los sujetos tenían un puntaje basal no ajustado hasta 14 en el modelo para enfermedad hepática terminal (model for end-stage liver disease, MELD). De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a un trasplante de hígado luego de hasta 48 semanas de tratamiento con ULTRABUVIR y ribavirina; 37 sujetos tenían un nivel de ARN del VHC menor que LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT) es del 64% (23/36) en los 36 sujetos evaluables que alcanzaron el momento de evaluación a las 12 semanas posteriores al trasplante. El perfil de seguridad de ULTRABUVIR 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 ULTRABUVIR y ribavirina en los ensayos clínicos de fase 3.

Pacientes luego de un trasplante de hígado

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

Pacientes con infección por VHC con genotipo 5 o 6

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Eficiencia clínica y seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 4). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

TABLA de reacciones adversas medicamentosas identificadas con Sofosbuvir en combinación con Ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina

Frecuencia	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infecciones e infestaciones:</i>		
Frecuentes	nasofaringiti	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Muy frecuentes	Muy frecuentes	anemia, neutropenia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de plaquetas
Frecuentes	anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Muy frecuentes		dísmunición del apetito
Frecuentes		pérdida de peso
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Muy frecuentes	insomnio	insomnio
Frecuentes	depresión	depresión, ansiedad, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	cefalea	mareo, cefalea
Frecuentes	alteraciones de la atención	migraña, deterioro de la memoria, alteraciones de la atención
<i>Trastornos oculares</i>		
Frecuentes		visión borrosa
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Muy frecuentes		disnea, tos
Frecuentes	disnea, disnea de esfuerzo, tos	disnea de esfuerzo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	náuseas	diarrea, náuseas, vómitos
Frecuentes	molestias abdominales, estreñimiento dispepsia	estreñimiento, sequedad de boca, reflujo gastroesofágico
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Muy frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre	aumento de la bilirrubina en sangre
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Muy frecuentes		exantema, prurito
Frecuentes	alopecia, sequedad cutánea, prurito	alopecia, sequedad cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		
Muy frecuentes		artralgia

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

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

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

Pacientes en espera de trasplante hepático

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosis

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única supraterapéutica de 1.200 mg 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 ULTRABUVIR. En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de ULTRABUVIR 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 ambiente entre 15 y 30 °C, en lugar seco, en su envase original.

No congelar ni frezar

Presentación

ULTRABUVIR se presenta en envases conteniendo 28, 84, 140, 280 y 560, comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas presentaciones 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 administrado sólo bajo prescripción médica. No debe usarse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico"



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Firma Digital

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA

LOS NIÑOS.



Elaborado en: Laboratorio Schäfer - 25 de Mayo 259, Gualeguay - Entre Ríos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° xxxxxxxx

Dirección Técnica: Farmacéutica Herminia T Telli

ULTRA PHARMA S.A.

Herminia Teresa

CUIL 27251400593

ULTRABUVIR

SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos

LOTE:

VENCIMIENTO:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593

ULTRABUVIR

SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de ULTRABUVIR contiene:

Sofosbuvir.....400 mg.

Excipientes:

Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, LAY AQ P50204P* y colorante amarillo ocaso, laca de aluminio (CI 15985).....C.S.

*Contiene alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco y dióxido de titanio.

CONSERVACION

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

No congelar ni frezar.

CONTENIDO 28 comprimidos recubiertos.

Otras presentaciones: Envases conteniendo: 84 140, 280, 560, comprimidos recubiertos, siendo las 3 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica.

No puede repetirse sin una nueva receta. "Ante cualquier duda consulte a su médico"

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Elaborado en: Laboratorio Schäfer - 25 de Mayo 259, Gualeguay – Entre Ríos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Dirección Técnica: Farmacéutica Herminia T. Telli

ULTRA PHARMA S.A.

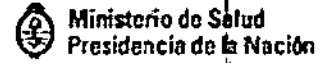
Av Iriarte 2727 C.A.B.A



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

TELLI Herminia Teresa
CUIL 27251400593



15 de junio de 2016

DISPOSICIÓN N° 6126

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

CERTIFICADO N° 57952

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000422-15-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SOFOSBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

639513

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballito 21912

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 09 DE JUNIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 6126

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57952

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: ULTRA PHARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7455

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ULTRABUVIR

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)

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáceres 2161
(C1261AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

SOFOSBUVIR 400 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 306 mg NÚCLEO 1
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
ALCOHOL POLIVINILICO 12,15 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6,166 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,594 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,465 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985:1) 4,625 mg CUBIERTA 2

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: 7

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 4, 12, 20, 40 Y 80

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: EN LUGRA SECO EN SU ENVASE ORIGINAL

NO CONGELAR NI FREZAR

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

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



Clasificación farmacológica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: INDICADO EN COMBINACION CON OTROS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRONICA DE GENOTIPO 1, 2, 3 O 4 (HCC) 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
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	6833/13	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	6833/13	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO SCHÄFER S.A.	6833/13	25 DE MAYO 259	GUALEGUAY - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

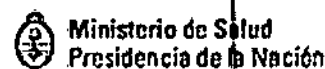
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Ceserós 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Expediente N°: 1-0047-2000-000422-15-0



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