



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

**Disposición**

**Número:** DI-2019-2194-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 11 de Marzo de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000184-17-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000184-17-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 LABORATORIOS ASPEN SA 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 FOVIRIN 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 LABORATORIOS ASPEN SA .

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\_VERSION04.PDF / 0 - 08/01/2019 15:49:11, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 10/01/2019 16:59:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 26/12/2018 15:31:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 26/12/2018 15:31:05 .

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 LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 26/12/2018 15:31:05 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 08/01/2019 15:49:11 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° 1-0047-2000-000184-17-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.03.11 11:14:01 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUT 30715117584  
Date: 2019.03.11 11:14:08 -0300

**FOVIRIN**

**SOFOSBUVIR 400 mg**

Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta Archivada**

**Industria Argentina**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final del texto incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el 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.

**¿Cuál es la información importante que debo conocer acerca de FOVIRIN?**

FOVIRIN puede causar efectos adversos, incluyendo:

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

**Para más información sobre efectos adversos, ver la sección "cuales son los posibles efectos adversos de FOVIRIN"**

**Contenido del prospecto**

1. **Qué es FOVIRIN y para qué se utiliza**
2. **¿Qué debería decirle a mi médico antes de tomar FOVIRIN?**
3. **¿Cómo debo tomar FOVIRIN?**
4. **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de FOVIRIN?**
5. **¿Cómo debo conservar FOVIRIN?**
6. **Información general sobre el uso seguro y efectivo de FOVIRIN.**
7. **¿Cuáles son los ingredientes en FOVIRIN?**

**1. Qué es FOVIRIN y para qué se utiliza**

FOVIRIN es un medicamento recetado que se usa con otros medicamentos antivirales para tratar adultos con la infección crónica (que dura mucho tiempo) del virus de la hepatitis C (VHC)

- Infección por genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con interferón pegilado y ribavirina.
- Infección por genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

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

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

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

## **2. ¿Qué debería decirle a mi médico antes de tomar FOVIRIN?**

Antes de tomar FOVIRIN, informe a su médico si usted:

- Ha sido infectado por virus de la Hepatitis B
- tiene problemas hepáticos además de la infección por hepatitis C
- he tenido un trasplante de hígado
- tiene problemas renales graves o está en diálisis
- tener VIH
- tiene cualquier otra condición médica
- esta embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar FOVIRIN en combinación con ribavirina, también debe leer la guía del medicamento ribavirina para obtener información importante sobre el embarazo.
- están amamantando o planean amamantar. No se sabe si FOVIRIN pasa en su leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebe durante el tratamiento con FOVIRIN.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de FOVIRIN.

No debe tomar FOVIRIN si también esta tomando otros medicamentos que contienen sofosbuvir.

Informe especialmente a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- amiodarona (Cordarone®, Nexterone®, Pacerone®)
- carbamazepina (Carbatrol®, Eptol®, Equetro®, Tegretol®)
- oxcarbazepina (Trileptal®, Oxtellar XRTM)
- fenitoína (Dilantin®, Phenytek®)
- fenobarbital (Luminal®)
- rifabutina (Mycobutin®)
- rifampina (Rifadin®, Rifamate®, Rifater®, Rimactane®)
- rifapentina (Priftin®)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que contiene hierba de San Juan.
- tipranavir (Aptivus®)

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

## **3. ¿Cómo debo tomar FOVIRIN?**

- Tome 1 comprimido de FOVIRIN 1 vez al día solamente, con o sin comida.
- Tome FOVIRIN exactamente como su médico le indique que lo tome. No haga cambio su dosis a menos que su médico se lo indique.
- No deje de tomar FOVIRIN sin hablar primero con su médico. Si cree que hay una razón para dejar de tomar FOVIRIN, hable con su médico antes de hacerlo.
- Si olvida una dosis de FOVIRIN, tome la dosis olvidada tan pronto lo recuerde ese mismo día. No tome más de 1 comprimido (400 mg) de FOVIRIN en un mismo día. Tome su próxima dosis de FOVIRIN a su hora habitual al día siguiente.

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de FOVIRIN?

**FOVIRIN puede causar serios efectos adversos, incluyendo:**

- **Reactivación del virus de hepatitis B** (VEASE "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de FOVIRIN)
- **Disminución de la frecuencia cardiaca (bradicardia).** El tratamiento con FOVIRIN puede resultar en un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca entre otros síntomas cuando se toma con amiodarona, un medicamento usado para tratar ciertos problemas cardiacos. En algunos casos la bradicardia ha provocado la muerte o la necesidad de un marcapasos cardiaco cuando la amiodarona se toma con FOVIRIN. Obtenga ayuda medica si usted toma amiodarona con FOVIRIN y presenta alguno de los siguientes síntomas:
  - Desvanecimiento o cerca de desvanecerse
  - Mareos o aturdimiento
  - No sentirse bien
  - Debilidad
  - Cansancio extremo
  - Dificultad para respirar
  - Dolores en el pecho
  - Confusión
  - Problemas de memoria

Los efectos secundarios más comunes de FOVIRIN cuando se usa en combinación con ribavirina son:

- Cansancio
- Dolor de cabeza

Los efectos secundarios más comunes de FOVIRIN cuando se usa en combinación con peginterferon alfa y ribavirin incluyen:

- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Náusea
- Dificultad para dormir
- Bajo recuento de glóbulos rojos

Dígale a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de FOVIRIN. Para más información, pregunte su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener información médica sobre los efectos secundarios. Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que esta en la pagina web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"**

#### 5. ¿Cómo debo conservar FOVIRIN?

- Almacene FOVIRIN a temperatura ambiente entre 15 y 30°C
- Mantenga FOVIRIN en su envase original.
- No use FOVIRIN si el sello sobre la abertura de la botella está roto o falta.

**Mantenga FOVIRIN y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**6. Información general sobre el uso seguro y efectivo de FOVIRIN.**

No se sabe si el tratamiento con FOVIRIN evitará que infecte a otra persona con el virus de la hepatitis C durante el tratamiento.

Hable con su médico sobre formas de prevenir la propagación del virus de la hepatitis C.

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos de los enumerados en un folleto de información del paciente. No use FOVIRIN para una condición para la cual no fue prescrito. No le dé FOVIRIN a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que tienes, podría ser perjudicial para ellos.

Si desea obtener más información acerca de FOVIRIN, hable con su médico. Puede solicitar información a su médico o farmacéutico sobre FOVIRIN que está escrito para profesionales de la salud.

**7. ¿Cuáles son los ingredientes en FOVIRIN?**

Cada comprimido contiene:

SOFOSBUVIR.....	400 mg
MANITOL.....	310 mg
CELULOSA MICROSCISTALINA.....	306 mg
CROSCARMELOSA SODICA.....	60 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL.....	6 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO.....	18 mg
LAY AQ P50204P(*).....	30,375 mg
LACA ALUMINICA AMARILLO NARANJA S CI15985.....	4,625 mg

(\*) Componentes de LAY-AQ P50204P: Alcohol polivinílico: 12,15 mg ; Polietilenglicol 3350: 6,16 mg ; Dióxido de Titanio: 7,6 mg ; Talco: 4,46 mg.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°.....

LABORATORIOS ASPEN SA

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. - Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

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

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



anmat

DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



anmat

LABORATORIOS ASPEN S.A.  
CUIT 30610562228  
PRESIDENCIA



anmat

**FOVIRIN**

**SOFOSBUVIR 400 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria argentina

Cada comprimido contiene:

SOFOSBUVIR .....	400 mg
MANITOL .....	310 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA.....	306 mg
CROSCARMELOSA SODICA.....	60 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL.....	6 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO.....	18 mg
LAY AQ P50204P(*).....	30,375 mg
LACA ALUMINICA AMARILLO NARANJA S CI15985.....	4,625 mg

(\*) Componentes de LAY-AQ P50204P: Alcohol polivinilico: 12,15 mg ; Polietilenglicol 3350: 6,16 mg ; Dióxido de Titanio: 7,6 mg ; Talco: 4,46 mg.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS**

Pacientes adultos

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

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

Pacientes pediátricos

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

**ACCION TERAPEUTICA**

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

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

*Efecto en el electrocardiograma*





*Nuestro Valor es la Salud*

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

El efecto de Sofosbuvir 400 mg en el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorizado, de dosis única, con un placebo, y un control activo (moxifloxacina 400 mg) cruzado con ensayo QT completo en 59 sujetos sanos. En una dosis tres veces mayor a la dosis máxima recomendada, Sofosbuvir no prolonga el QTc a ningún paciente clínicamente relevante.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **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 que recibieron ribavirina coadministrada (con o sin interferón pegilado), el AUC<sub>0-24</sub> en situación de equilibrio fue de 969 ng.hr/ml para sofosbuvir (N=838) y 6790 ng.hr/ml para GS-331007 (N= 1695), respectivamente.

En relación con sujetos sanos a los que se administró Sofosbuvir solo (N=272), el AUC<sub>0-24</sub> de Sofosbuvir fue 60% mayor y el AUC<sub>0-24</sub> de GS-331007 fue de 39% menor, respectivamente, en sujetos infectados con VHC.

Los AUC de Sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis en un rango de dosis de 200 mg a 1200 mg.

#### **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 no afectó sustancialmente a la C<sub>max</sub> o AUC<sub>0-inf</sub> de Sofosbuvir.

La exposición de GS-331007 no se alteró en presencia de una comida rica en grasas.

Por lo tanto, Sofosbuvir se puede administrar sin importar los alimentos.

#### **Distribución**

Sofosbuvir se une aproximadamente 61-65% a proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en un intervalo comprendido entre 1 µg / mL a 20 µg / mL. La unión de GS-331007 a proteína fue mínima en plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad <sup>14</sup>C 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 fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede refosforilarse eficazmente y carece de actividad contra el VHC in vitro. Sofosbuvir y GS-331007 no son sustratos ni inhibidores de UGT1A1 ni de las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

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

### Eliminación

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

- Etnia

El análisis de farmacocinética poblacional en sujetos infectados con VHC indicó que la etnia no tenía ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de Sofosbuvir y GS-331007.

- Genero

No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes entre hombres y mujeres para Sofosbuvir y 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.

- Insuficiencia renal

La farmacocinética de Sofosbuvir se estudió en sujetos negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (eGFR  $\geq 50$  y  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (eGFR  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y grave (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 (eGFR  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC<sub>0-inf</sub> de Sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los sujetos con NT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el AUC<sub>0-inf</sub> 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<sub>0-inf</sub> 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.

- **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 AUC<sub>0-24</sub> de Sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-24</sub> de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en sujetos infectados por el VHC indicaron que la cirrosis no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a Sofosbuvir y a GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave

- **Población pediátrica**

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

- **Evaluación de interacciones medicamentosas**

No se observó ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de los siguientes fármacos coadministrados con el uso de Sofosbuvir: ciclosporina, darunavir / ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, o rilpivirina.

## **Microbiología**

### **Mecanismo de acción**

Sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa ARN dependiente de NS5B de VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco de nucleótidos que se somete a metabolismo intracelular para formar el análogo de uridina farmacológicamente activo trifosfato (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la NS5B polimerasa y actúa como un terminador de cadena. En un ensayo bioquímico, GS-461203 inhibió la actividad de la polimerasa del NS5B recombinante del genotipo 1b, 2a del VHC, 3a y 4a con valores de IC<sub>50</sub> que varían de 0.7 a 2.6  $\mu$ M. GS-461203 no es un inhibidor de ADN humano y ARN polimerasas ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial.

### **Actividad antiviral**

En los ensayos publicados de VHC, los valores de EC<sub>50</sub> de Sofosbuvir contra replicones de longitud completa de genotipo 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y replicones 1b quiméricos que codifican NS5B de el genotipo 2b, 5a o 6a varió de 0.014 a 0.11  $\mu$ M. La mediana del valor de EC<sub>50</sub> de Sofosbuvir contra replicones quiméricos que codifican secuencias NS5B de aislados clínicos fue 0.062  $\mu$ M para el genotipo 1a (rango 0.029-0.128  $\mu$ M; N = 67), 0.102  $\mu$ M para el genotipo 1b (rango 0.045-0.170  $\mu$ M; N = 29), 0.029  $\mu$ M para el genotipo 2 (rango 0.014-0.081  $\mu$ M; N = 15) y 0.081  $\mu$ M para el genotipo 3a (rango 0.024-0.181  $\mu$ M; N = 106). En infecciosos ensayos de virus, los valores de CE<sub>50</sub> de Sofosbuvir contra genotipo 1a y 2a fueron de 0.03 y 0.02  $\mu$ M, respectivamente. La presencia de suero humano al 40% no tuvo efecto sobre el antiHCV actividad de Sofosbuvir. Evaluación de Sofosbuvir en combinación con interferón alfa o la ribavirin no mostró un efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en las células del replicón.

### Resistencia

#### En cultivo celular

Se seleccionaron replicones de VHC con susceptibilidad reducida a Sofosbuvir en el cultivo de células para múltiples genotipos, incluidos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. Reducida la susceptibilidad a Sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria NS5B S282T en todos los genotipos de replicón examinados. Una sustitución M289L desarrollada junto con el S282T sustitución en genotipo 2a, 5 y 6 replicones. Mutagénesis dirigida al sitio S282T sustitución en replicones de 8 genotipos conferidos de 2 a 18 veces reducida la susceptibilidad a Sofosbuvir y redujo la capacidad viral de replicación en un 89% a 99% comparado con el tipo salvaje correspondiente. En ensayos bioquímicos, NS5B recombinante polimerasa de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresan la sustitución S282T mostró una susceptibilidad reducida a GS-461203 en comparación con los tipos salvajes respectivos.

#### Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresan la sustitución de la resistencia asociada a Sofosbuvir S282T son susceptibles a los inhibidores de NS5A y la ribavirina. Replicones de VHC que expresan la ribavirina asociada las sustituciones T390I y F415Y fueron susceptibles a Sofosbuvir. Sofosbuvir fue activo contra los replicones del VHC con el inhibidor de proteasa NS3 / 4A, NS5B inhibidor no nucleósido y variantes resistentes a inhibidores NS5A.

## **TOXICOLOGÍA**

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

#### **Carcinogénesis y mutagénesis**

Uso con ribavirina y / o peginterferón alfa: se demostró que la ribavirina es genotóxica en varios ensayos in vitro e in vivo. La ribavirina no fue oncogénica en 6 meses de p53+/- en estudio con ratones transgénicos o un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años. Ver la información de prescripción para ribavirin.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de ensayos in vitro o in vivo, incluyendo mutagenicidad, aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y ensayos de micronúcleos de ratón in vivo.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con Sofosbuvir por dos años. Se administraron dosis de hasta 200 mg / kg / día en machos y 600 mg / kg / día en hembras, mientras que las ratas recibieron dosis de hasta 750 mg / kg / día en hombres y hembras. No se observó un aumento en la incidencia de neoplasmas relacionados con fármacos en las dosis más altas probadas en ratones y ratas, lo que resulta en la exposición a la predominante forma de metabolito circulante GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces (en ratones) y 13- y 17 veces (en ratas) de AUC, en hombres y mujeres respectivamente, la exposición en humanos en dosis clínica es recomendada.

#### Deterioro de la fertilidad

Uso con ribavirina y / o peginterferón alfa: en estudios de fertilidad en animales machos, con ribavirina se vio toxicidad testicular reversible inducida, mientras que peginterferón alfa puede afectar la fertilidad en hembras. Consulte la información de prescripción de ribavirina y peginterferón alfa para Información Adicional.

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad embrionaria o sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas.

En la dosis más alta probada, la exposición al metabolito circulante predominante GS-331007 fue aproximadamente 8 veces de AUC la exposición en humanos en la dosis clínica recomendado.

#### Toxicología Animal y / o Farmacología

Se observó degeneración e inflamación del corazón en ratas después de GS-9851 (una mezcla estereoisomérica que contiene aproximadamente 50% de sofosbuvir) dosis de 2000 mg / kg / día durante hasta 5 días. En esta dosis, la exposición al metabolito predominante GS-331007 es aproximadamente 29 veces de AUC más alto que la exposición humana a la dosis clínica

recomendada. No se observó degeneración o inflamación del corazón en las ratas siguientes dosis de Sofosbuvir de hasta 500 mg / kg / día durante 6 meses con una exposición a GS-331007 aproximadamente 9 veces de AUC más que la exposición humana a la dosis clínica recomendada. En perros y ratones, la degeneración del corazón y la inflamación no se observaron después dosis de Sofosbuvir de hasta 500 y 1000 mg / kg / día durante 9 y 3 meses, respectivamente, en las dosis más altas probadas. A estas dosis, las exposiciones de GS-331007 AUC son aproximadamente 27 y 41 veces más altos, respectivamente, que la exposición humana en la dosis clínica recomendada.

### **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

Antes de iniciar el tratamiento de VHC con sofosbuvir examinar a todos los pacientes para detectar evidencia de infección actual o previa por VHB midiendo el antígeno de superficie de hepatitis B y el anticuerpo de base de hepatitis B.

#### **Dosis recomendada en adultos**

La dosis recomendada de sofosbuvir 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 ribavirin o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de VHC en adultos. El régimen recomendado y la duración del tratamiento para la terapia combinada con sofosbuvir se proporciona en la Tabla 3.

Tabla 3: Régimen adoptado y duración del tratamiento según genotipo del paciente

	<b>Población de pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Duración</b>
Pacientes con genotipo 1 o 4 VHC	Sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada	Sofosbuvir + peginterferon alfa <sup>a+</sup> Ribavirin <sup>b</sup>	12 semanas
Pacientes con genotipo 2 VHC	Sin tratamiento previo y experimentados sin cirrosis o con cirrosis compensada	Sofosbuvir + Ribavirin <sup>b</sup>	12 semanas
Pacientes con genotipo 3 VHC	Sin tratamiento previo y experimentados <sup>c</sup> sin cirrosis o con cirrosis compensada	Sofosbuvir + Ribavirin <sup>b</sup>	24 semanas

<sup>a</sup> Consulte la ficha técnica del peginterferon alfa para conocer las recomendaciones sobre la administración de dosis en pacientes con VHC de genotipo 1 o 4

<sup>b</sup>La dosis de ribavirina se determina en función del peso (menor que 75 kg=1000 mg y mayor o igual a 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 requieren una reducción de la dosis de ribavirina. Consulte la ficha técnica de la ribavirina

<sup>c</sup>Pacientes experimentados de tratamiento que hayan fallado a un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

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

Sofosbuvir en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una terapia alternativa para pacientes con VHC con infección por genotipo 1 que no son aptos para recibir un régimen basado en interferón. La decisión del tratamiento debe guiarse por una evaluación de los beneficios potenciales y riesgos para el paciente individual.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado:

Se recomienda sofosbuvir en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta que el momento del trasplante de hígado, lo que ocurra primero, para prevenir el VHC después del trasplante reinfeción.

**Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 o mas años de edad o que pesan al menos 35 kg**

La dosis recomendada de sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 o mas años de edad o que pesan al menos 35 kg es un comprimido de 400 mg administrado por vía oral, una vez al día con o sin alimentos en combinación con ribavirina.

Tabla 4. Régimen de tratamiento recomendado y duración en pacientes pediátricos de 12 o mas años de edad que pesen al menos 35 kg.

	<b>Población de pacientes</b>	<b>Tratamiento y Duracion</b>
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y experimentados sin cirrosis o con cirrosis compensada	Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y experimentados sin cirrosis o con cirrosis compensada	Sofosbuvir + Ribavirin 24 meses

Modificación de Dosis

Reducir la dosis de sofosbuvir no es recomendable.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferon alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferon alfa y/o ribavirina, según corresponda, hasta que la reacción adversa merme o disminuya en severidad. Consulte la ficha técnica de peginterferon alfa y de la ribavirina para obtener información adicional sobre como reducir y/o suspender la dosis de peginterferon alfa y/o ribavirina.

Discontinuación de dosis

Si los otros agentes usados en combinación con sofosbuvir se suspenden permanentemente, Sofosbuvir también debe discontinuarse.

Insuficiencia renal grave y enfermedad renal en etapa terminal

No se puede dar una recomendación de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (Tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) o con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) debido a exposiciones más altas (hasta 20 veces) del metabolito predominante de Sofosbuvir.

**CONTRAINDICACIONES**

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

Cuando Sofosbuvir se usa en combinación con ribavirin o peginterferón alfa / ribavirin, las contraindicaciones a esos agentes son aplicables a las terapias combinadas.

Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y ribavirin para obtener una lista de sus contraindicaciones.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

La reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) ha sido reportada en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o han completado el tratamiento con antivirales de acción directa de VHC y que no estaban recibiendo terapia antiviral para VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte.

Los casos han sido reportados en pacientes con HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección resuelta de VHB (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo). También se ha reportado reactivación de VHB en pacientes que están recibiendo ciertos agentes inmunosupresores o quimioterápicos; el riesgo de reactivación de VHB asociado con el tratamiento con antivirales de acción directa para el VHC puede verse aumentado en esos pacientes.

La reactivación del VHB se caracteriza por un abrupto incremento de la replicación del VHB manifestándose como un rápido incremento del nivel sérico del ADN del VHB.

En pacientes con infección del VHB resuelta puede ocurrir la reaparición de HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede ir acompañada de hepatitis, en ese caso puede ocurrir aumentos en los niveles de aminotransferasas, y en casos severos, pueden ocurrir aumento en los niveles de bilirrubina, falla hepática y muerte.

Examinar a todos los pacientes para detectar infección por VHB actual o previa midiendo HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento de VHC con sofosbuvir. En pacientes con evidencia serológica de infección por VHB, vigilar los signos clínicos y de laboratorio de inflamación por la hepatitis o la reactivación del VHB durante el tratamiento de VHC con sofosbuvir y durante el seguimiento post-tratamiento.

#### Bradicardia sintomática grave cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa de HCV

Casos de bradicardia sintomática y casos que requieren marcapasos se informó cuando la amiodarona se coadministra con sofosbuvir. Un paro cardíaco se informó en un paciente que tomaba amiodarona y a quien le fue coadministrado un régimen que contenía sofosbuvir (ledipasvir / sofosbuvir). La bradicardia generalmente ha ocurrido en cuestión de horas o días, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento contra el VHC. Los pacientes que toman bloqueadores beta, o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y / o avanzado, la enfermedad hepática puede estar en mayor riesgo de bradicardia sintomática con coadministración de amiodarona. La bradicardia generalmente se resuelve después de la interrupción de Tratamiento de VHC. El mecanismo para este efecto es desconocido.

La coadministración de amiodarona con sofosbuvir en combinación con otro antiviral de acción directa (DAA) no es recomendado. Para pacientes que toman amiodarona que no tienen otras alternativas, opciones de tratamiento viables y que será coadministrado sofosbuvir y otro DAA:

- Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de bradicardia sintomática grave
- Monitoreo cardíaco en un entorno hospitalario durante las primeras 48 horas se recomienda la coadministración, luego de lo cual se realiza un ambulatorio o automonitoreo de la frecuencia cardíaca a diario durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes que toman sofosbuvir en combinación con otro DAA que necesitan comenzar tratamiento con amiodarona, deben someterse a un monitoreo cardíaco similar como se describió anteriormente.

Debido a que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con sofosbuvir también deben someterse a un monitoreo como se describe arriba.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben buscar una evaluación médica inmediatamente. Los síntomas pueden incluir desmayos, mareos o aturdimiento,

malestar, debilidad, cansancio excesivo, dificultad para respirar, dolores de pecho, confusión o problemas de memoria.

#### Usar con Potentes Inductores P-gp

Los fármacos que son potentes inductores de P-gp en el intestino (p. Ej., Rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir puede conducir a una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir. La rifampicina y la hierba de San Juan 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 combinado con sofosbuvir.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de droga gp-P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), mientras que GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., Rifampicina o Hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de sofosbuvir, por ello el uso concomitante con sofosbuvir no está recomendado.

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 o de la BCRP. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de la glucoproteína P ni de la BCRP, por lo que no es previsible que aumenten la exposición a los medicamentos que son sustratos de estos transportadores.

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

#### Interacciones Medicamentosas posiblemente significativas

- **Antiarrítmicos: Amiodarona:** se desconoce el efecto sobre la concentración de Sofosbuvir. Coadministrar amiodarona con Sofosbuvir en combinación con otro DAA puede dar como resultado bradicardia sintomática. El mecanismo de este efecto es desconocido. Coadministración de amiodarona con Sofosbuvir en combinación con otro DAA no se recomienda; Si se requiere coadministración, la monitorización cardíaca es recomendado.
- **Anticonvulsivantes:** Carbamazepina, Fenotoina, Fenobarbital, Oxcarbazepina: disminuyen la concentración de Sofosbuvir y la de GS-331007. La coadministración de Sofosbuvir con los anticonvulsivantes mencionados, reduce la concentración de Sofosbuvir y así disminuye su efecto terapéutico. No se recomienda su coadministración.
- **Antimicobacterianos:** Rifabutin, Rifampin, Rifapentine: disminuyen la concentración de Sofosbuvir y GS-331007. La coadministración de Sofosbuvir con las drogas mencionadas, disminuye la concentración de Sofosbuvir, reduciendo su efecto terapéutico. No se recomienda su coadministración. Sofosbuvir no debería usarse con Rifampin, un potente inductor de la P-gp intestinal.
- **Suplementos Herbarios:** Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): disminuye la concentración de Sofosbuvir y la de GS-331007. Sofosbuvir no debería usarse con Hierba de San Juan, un potente inductor de la P-gp intestinal.
- **Inhibidores de Proteasa (HIV): Tipranavir / Ritonavir:** disminuyen la concentración de Sofosbuvir y la de GS-331007. La coadministración de Sofosbuvir con los Inhibidores de



Proteasa mencionados, reduce la concentración de Sofosbuvir y así disminuye su efecto terapéutico. No se recomienda su coadministración.

Fármacos sin interacción medicamentosas significativas con sofosbuvir

Los efectos de los medicamentos coadministrados sobre la exposición de sofosbuvir y GS-331007 se muestran en la Tabla 5. Los efectos de sofosbuvir en la exposición de medicamentos coadministrados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5: Efectos de los medicamentos coadministrados a la exposición de Sofosbuvir.

Droga coadministrada	Dosis (mg)	Dosis de Sofosbuvir (mg)	N		Cmax	AUC	Cmin
Ciclosporina	600 dosis simple	400 dosis simple	19	Sofosbuvir	2.54	4.53	NA
				GS-331007	0.60	1.04	NA
Darunavir (impulsado con ritonavir)	800/100 una vez al día	400 dosis simple	18	Sofosbuvir	1.45	1.34	NA
				GS-331007	0.97	1.24	NA
Efavirenz	600 una vez al día	400 dosis simple	16	Sofosbuvir	0.81	0.94	NA
Emtricitabina	200 una vez al día			GS-331007	0.77	0.84	NA
Tenofovir disoproxil fumarato	300 una vez al día						
Metadona	30-130 una vez al día	400 dosis simple	14	Sofosbuvir	0.95	1.30	NA
				GS-331007	0.73	1.04	NA
Rilpivirina	25 una vez por día	Dosis única de 400	17	Sofosbuvir	1,21	1,09	NA
				GS-331007	1,06	1,01	NA
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	Sofosbuvir	0,97	1,13	NA
				GS-331007	0,97	1,00	NA

Tabla 6: Efectos de Sofosbuvir sobre la exposición de medicamentos coadministrados.

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

## USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

### Embarazo

Si sofosbuvir se administra con ribavirina o peginterferon alfa y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja femenina esta embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferon alfa para obtener mas información sobre los riesgos asociados del uso durante el embarazo de ribavirina y peginterferon alfa.

No hay estudios adecuados para establecer si sofosbuvir posee o no un riesgo para el embarazo.

### Datos de animales

No se han observado efectos sobre el desarrollo fetal en ratas y conejos en la dosis más alta probada. En la rata y el conejo, la exposición a AUC a la circulación del metabolito GS-331007 aumentó en el transcurso de la gestación de aproximadamente 5 a 10 veces y 12 a 28 veces la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada, respectivamente.

### Madres lactantes

No se sabe si Sofosbuvir y sus metabolitos están presentes en la leche materna humana.

El metabolito circulante predominante GS-331007 fue el componente principal observado en la leche de ratas lactantes, sin efecto en crías lactantes.

Debido al potencial de reacciones adversas del medicamento en lactantes, se debe tomar una decisión si dejar de amamantar o interrumpir el tratamiento con ribavirina, teniendo en cuenta la importancia de la terapia para la madre. Ver también la información de prescripción para ribavirin.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 o menos años o que pesen menos de 35kg con VHC genotipo 2 o 3.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en pacientes pediátricos con VCH genotipo 1 o 4.

### Uso geriátrico

Sofosbuvir se administró a 90 pacientes de 65 años o más. Las tasas de respuesta observadas en sujetos mayores de 65 años de edad fueron similares a las de sujetos más jóvenes. No se justifica un ajuste de dosis de sofosbuvir en pacientes de geriatría.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de sofosbuvir para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad y eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml / min / 1.73m<sup>2</sup>) o enfermedad renal en etapa final (ESRD) que requiere hemodiálisis. No se puede dar una recomendación de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD.

Consulte también la información de prescripción de ribavirin y peginterferón alfa para pacientes con CrCl <50 ml / min.

#### Deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis de sofosbuvir para pacientes con síntomas leves, moderados o graves insuficiencia hepática (clase A, B o C de Child-Pugh).

La seguridad y eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa en la descompensación hepática.

#### Pacientes con coinfección por VHC / VIH-1

La seguridad y eficacia de sofosbuvir se evaluó en 223 pacientes coinfectados con HCV / VIH-1. Consulte Dosificación y administración para las recomendaciones de dosificación en pacientes coinfectados con VHC / VIH-1. El perfil de seguridad en pacientes coinfectados HCV / HIV-1 fue similar a lo observado en sujetos mono infectados con VHC. Se observó bilirrubina total elevada (grado 3 o 4) en 30/32 (94%) en sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos tuvo de forma concomitante la transaminasa aumentada. Entre los sujetos que no toman atazanavir, se observó bilirrubina total grado 3 o 4 (1,5%), similar a la tasa observada en sujetos VHC mono infectados que reciben Sofosbuvir + ribavirin en ensayos de Fase 3.

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

Sofosbuvir se estudió en sujetos infectados por el VHC con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado en un ensayo clínico abierto que evalúa la seguridad y eficacia de Sofosbuvir y ribavirin administrados antes del trasplante para prevenir la reinfección por VHC. El objetivo primario del ensayo fue la respuesta virológica posterior al trasplante (pTVR) definido como ARN del VHC menor al límite inferior de cuantificación (LLOQ) a las 12 semanas posteriores al trasplante.

Sujetos infectados con VHC, independientemente de su genotipo, con carcinoma hepatocelular (HCC) que cumplen con los criterios de MILAN (definido como la presencia de un tumor de 5 cm) o menor diámetro en pacientes con carcinomas hepatocelulares únicos y no más de tres nódulos tumorales, cada uno de 3 cm o de menor diámetro en pacientes con tumores múltiples y sin manifestaciones extrahepáticas del cáncer ni evidencia de invasión vascular del tumor, recibieron 400 mg de sofosbuvir y 1000 a 1200 mg de ribavirin a base del peso por día durante 24-48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que ocurra primero.

El análisis se realizó en 61 sujetos que recibieron Sofosbuvir y ribavirin; 45 los sujetos tenían el genotipo 1 del VHC; 44 sujetos tenían una puntuación CPT basal menor de 7 y todos los sujetos tenían un puntaje MELD no ajustado inicial ≤14. De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a un trasplante de hígado después de 48 semanas de tratamiento con Sofosbuvir y ribavirin; 37 tenían ARN del VHC <LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la tasa de respuesta virológica postrasplante (pTVR) fue del 64% (23/36) en los 36 sujetos evaluables han alcanzado en 12 semanas después del trasplante.

El perfil de seguridad de Sofosbuvir y ribavirin en sujetos infectados por el VHC antes del trasplante de hígado fue comparable al observado en sujetos tratados con Sofosbuvir y ribavirin en ensayos clínicos de fase 3.

#### Pacientes luego de un trasplante de hígado

La seguridad y eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes luego de un trasplante de hígado.

Pacientes con infección por VHC de genotipo 5 o 6

Los datos disponibles sobre sujetos con infección por VHC de genotipo 5 o 6 son insuficientes para dar recomendaciones.

**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**

Cuando sofosbuvir se administra con ribavirin o peginterferón alfa / ribavirin consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y ribavirin para una descripción de reacciones adversas asociadas con su uso.

Reacciones Adversas en Adultos

La evaluación de seguridad de sofosbuvir se basa en datos de ensayos clínicos de Fase 3, que incluye 650 sujetos que recibieron Sofosbuvir + ribavirin (RBV) terapia de combinación durante 12 semanas, 98 sujetos que recibieron Sofosbuvir + terapia de combinación con ribavirin durante 16 semanas, 250 sujetos que recibieron Sofosbuvir + ribavirin terapia combinada durante 24 semanas, 327 sujetos que recibieron Sofosbuvir + peginterferón (Peg-IFN) terapia combinada alfa + ribavirin durante 12 semanas, 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirin durante 24 semanas y 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) por 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron el tratamiento permanentemente debido a reacciones adversas fue del 4% para los sujetos que recibieron placebo, 1% para los sujetos que recibieron Sofosbuvir + ribavirin durante 12 semanas, <1% para los sujetos que reciben Sofosbuvir + ribavirin durante 24 semanas, 11% para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirin durante 24 semanas y 2% para sujetos que recibieron Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirin durante 12 semanas.

**Los eventos adversos emergentes del tratamiento observados en  $\geq 15\%$  de los sujetos en ensayos clínicos son proporcionado en la Tabla 7. No debe realizarse directo la comparación entre los ensayos debido a diferentes diseños de ensayos. Los eventos adversos más comunes ( $\geq 20\%$ ) para la combinación de Sofosbuvir + ribavirin, fue fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más comunes ( $\geq 20\%$ ) para la combinación de Sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirin fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.**

Tabla 7

Eventos adversos emergentes del tratamiento (todos los grados) informados en  $\geq 15\%$  de sujetos en cualquier brazo de tratamiento

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirin 12 semanas	Sofosbuvir + Ribavirin 24 semanas	Peg-IFN alfa + Ribavirin 24 semanas	Sofosbuvir + Peg-IFN alfa + Ribavirin 12 semanas
	N= 71	N= 650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24%	38%	30%	55%	59%
Dolor de cabeza	20%	24%	30%	44%	36%
Nauseas	18%	22%	13%	29%	34%
Insomnio	4%	15%	16%	29%	25%
Prurito	8%	11%	27%	17%	17%
Anemia	0%	10%	6%	12%	21%
Astenia	3%	6%	21%	3%	5%
Rash	8%	8%	9%	18%	18%
Disminución del apetito	10%	6%	6%	18%	18%
Resfrío	1%	2%	2%	18%	17%
Gripe	3%	3%	6%	18%	16%
Pirexia	0%	4%	4%	14%	18%
Diarrea	6%	9%	12%	17%	12%
Neutropenia	0%	<1%	<1%	12%	17%
Mialgia	0%	6%	9%	16%	14%
Irritabilidad	1%	10%	10%	16%	13%

Con la excepción de anemia y neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en La Tabla 7 se produjeron con severidad de grado 1 en regímenes que contienen sofosbuvir.

**Reacciones adversas menos comunes informadas en ensayos clínicos (<1%):**

Se produjeron las siguientes RAM en <1% de los sujetos que recibieron sofosbuvir. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o evaluación de la relación causa potencial. Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que reciben concomitantemente interferón pegilado). Trastornos psiquiátricos: depresión severa (particularmente en sujetos con enfermedades preexistentes historial de enfermedad psiquiátrica), incluida la idea del suicidio y el suicidio.

Anormalidades de laboratorio: Los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados se describen en la Tabla 8. La comparación directa entre los ensayos no debe hacerse debido a diferentes diseños de los mismos.

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

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

#### Elevaciones de bilirrubina

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

#### Elevaciones de creatina cinasa

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

#### Elevación de Lipasa

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

#### Pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1

El perfil de seguridad en sujetos coinfectados con VHC/VIH-1 fue similar a la observada en sujetos mono-infectados por VHC.

Se observó aumento de bilirrubina total en el 94% de los sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos tenía aumentos de transaminasas concomitantes. Entre los sujetos que no toman atazanavir, se observó en 1,5 % de los sujetos un aumento de bilirrubina total, grado 3 o 4, similar a la tasa observada en los sujetos mono-infectados por el VHC que reciben sofosbuvir + ribavirina en ensayos de fase 3.

#### Reacciones adversas en sujetos pediátricos de 12 o más años de edad

Las reacciones adversas observadas fueron semejantes con las observadas en adultos.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de sofosbuvir, después de su aprobación. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos cardíacos: Se ha informado bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona que inician tratamiento con sofosbuvir en combinación con otro antiviral de acción directa del VHC.

#### 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 de Farmacovigilancia de ANMAT (envío de la hoja amarilla por correo postal a la dirección: Av. De Mayo 869 Piso 11 C.P: AAD 1084BS, por correo electrónico a: [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar), por fax al número: 4340-0866 o a través del formulario electrónico que se puede obtener ingresando a la página de ANMAT: [www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp)).

### **SOBREDOSIS**

La dosis más alta documentada de sofosbuvir fue una dosis única supratrapéutica 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**

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz en su envase original.

**PRESENTACIÓN:**

Frasco conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

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

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

“Ante cualquier duda consulte a su médico”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO  
N°.....

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. - Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

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



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LABORATORIOS ASPEN S.A.  
CUIT 30610562228  
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





Nuestro Valor es la Salud

PROYECTO DE ROTULO

**FOVIRIN**  
**SOFOSBUVIR 400 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada comprimido contiene:

SOFOSBUVIR.....	400 mg
MANITOL.....	310 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA.....	306 mg
CROSCARMELOSA SODICA.....	60 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL.....	6 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO.....	18 mg
LAY AQ P50204P(*).....	30,375 mg
LACA ALUMINICA AMARILLO NARANJA S CI15985.....	4,625 mg

(\*) Componentes de LAY-AQ P50204P: Alcohol polivinilico: 12,15 mg ; Polietilenglicol 3350: 6,16 mg ; Dióxido de Titanio: 7,6 mg ; Talco: 4,46 mg.

**CONTENIDO**

28 comprimidos recubiertos

**CONSERVACION**

"Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz en su envase original"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica

No puede repetirse sin una nueva receta.

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**  
**CERTIFICADO N°.....**

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. - Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

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

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LABORATORIOS ASPEN S.A.  
CUIT 30610562228  
PRESIDENCIA



**FOVIRIN**  
**SOFOSBUVIR 400 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada comprimido contiene:

SOFOBUVIR.....	400 mg
MANITOL.....	310 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA.....	306 mg
CROSCARMELOSA SODICA.....	60 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL.....	6 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO.....	18 mg
LAY AQ P50204P(*).....	30,375 mg
LACA ALUMINICA AMARILLO NARANJA S CI15985.....	4,625 mg

(\*) Componentes de LAY-AQ P50204P: Alcohol polivinilico: 12,15 mg ; Polietilenglicol 3350: 6,16 mg ; Dióxido de Titanio: 7,6 mg ; Talco: 4,46 mg.

**CONTENIDO**

28 comprimidos recubiertos

**CONSERVACION**

*"Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz en su envase original"*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°.....**

**LABORATORIOS ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs. As. - Argentina

Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica

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

Lote:

Vencimiento:

  
anmat

DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705

  
anmat

LABORATORIOS ASPEN S.A.  
CUIT 30610562228  
PRESIDENCIA

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

22 de marzo de 2019

**DISPOSICIÓN N° 2194**

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

**CERTIFICADO N° 58928**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000184-17-9**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SOFOSBUVIR 400 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

655600



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 11 DE MARZO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 2194**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58928**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: FOVIRIN

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR

Concentración: 400 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
----------------------------------------------------------

SOFOSBUVIR 400 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

MANITOL 310 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA 60 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 306 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARILLO OCASO, LACA DE ALUMINIO (CI 15985:1) 4,625 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 12,15 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6,16 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,46 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,6 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ 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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AX15

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Pacientes adultos FOVIRIN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) como un componente de una combinación de régimen de tratamiento antiviral. •

Infección por genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con interferón pegilado y ribavirina. • Infección por genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina. Pacientes pediátricos FOVIRIN está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 2 o 3 del VHC en pacientes pediátricos de 12 años o más o que pesen al menos 35 kg sin cirrosis o con cirrosis compensada para uso en combinación con ribavirina.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000184-17-9



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA