



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

Disposición

Número: DI-2019-3991-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Mayo de 2019

Referencia: EX-2018-39778784-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-39778784-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PEMUTOL / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOFOSBUVIR 400 mg, aprobada por Certificado N° 58.201.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PEMUTOL / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOFOSBUVIR 400 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en los documentos: Rótulo primario: IF-2019-17724679-APN-DERM#ANMAT, Rótulo secundario: IF-2019-17724776-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-17724481-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-17724601-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.201 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-39778784-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.13 10:19:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

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=CUIT 30716117584
Date: 2019.05.13 10:19:45 -0300

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**PEMUTOL
SOFOSBUVIR 400 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04720879-APN-DEMANIAT

**FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA**

Página 1 de 344

**MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.**



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17724679-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 22 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-39778784- MONTE VERDE - Rotulo primario - Certificado N°58201

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.22 18:34:38 -0300

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.22 18:34:38 -0300

PROYECTO DE RÓTULO

**PEMUTOL
SOFOSBUVIR 400 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: 28 comprimidos recubiertos (4 blíster por 7 comprimidos recubiertos)

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sofosbuvir 400,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Mantener en su envase original y conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 58.201

LABORATORIO: Monte Verde S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

IF-2019-0470876-APN-DGR-MINMAT

FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 16 de 344

IF-2019-04790376-APN-DERIVADOS

Página 26 de 344

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8,
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

Fecha de última revisión:

IF-2019-07708376-APN-DER-#NMIAT

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 36 de 344

MN 11.562 - MP 14128
MONTI VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17724776-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 22 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-39778784- MONTE VERDE - Rotulo secundario - Certificado N°58201

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

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=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.22 18:35:16 -0300

Analia Claudia Sabbatini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.22 18:35:17 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO

PEMUTOL SOFOSBUVIR 400 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sofosbuvir 400,00 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI 77492), alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de acción directa
Código ATC: J05AX15

INDICACIONES

Pacientes adultos:

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

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

Pacientes pediátricos:

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

FARMACODINAMIA

IF-2019-04720440-APN-DGAV/MDMAT

Página 43 de 4344

FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VIDUE S.A.

IF-2019-04726889-APN-DEPARTAMENTO

Página 24 de 44

Mecanismo de acción

Sofosbuvir es un inhibidor del ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN del HCV, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un nucleótido profármaco que sufre un metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede incorporarse al ARN del HCV por la polimerasa NS5B y actúa como un terminador de cadena.

En un ensayo bioquímico, GS-461203 inhibió la actividad de la polimerasa del NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a del HCV con valores de IC₅₀ que oscilaron entre 0,7 y 2,6 micromolar. GS-461203 no es un inhibidor de ADN ni de ARN polimerasas humanas, ni un inhibidor de ARN polimerasa mitocondrial.

Actividad antiviral

En estudios de replicación de HCV, los valores de EC₅₀ de sofosbuvir frente a los replicones de longitud completa del genotipo 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y los replicones 1b quiméricos que codifican NS5B del genotipo 2b, 5a o 6a oscilaron entre 0,014 y 0,11 micromolar. La mediana del valor de EC₅₀ de sofosbuvir frente a los replicones quiméricos que codifican las secuencias de NS5B de aislados clínicos fue de 0,062 micromolar para el genotipo 1a (rango de 0,029 a 0,128 micromolar; N=67), 0,102 micromolar para el genotipo 1b (rango de 0,045 a 0,170 micromolar; N=29), 0,029 micromolar para el genotipo 2 (rango de 0,014 a 0,081 micromolar; N=15) y 0,081 micromolar para el genotipo 3a (rango de 0,024 a 0,181 micromolar; N=106). En los estudios con virus infecciosos, los valores de EC₅₀ de sofosbuvir frente a los genotipos 1a y 2a fueron 0,03 y 0,02 micromolar, respectivamente. La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efecto sobre la actividad contra el HCV de sofosbuvir. La evaluación de sofosbuvir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del HCV en células replicón.

Resistencia

- En cultivo celular: Los replicones del HCV con susceptibilidad reducida al sofosbuvir se seleccionaron en cultivos celulares para genotipos múltiples, incluidos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida al sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de S282T de NS5B en todos los genotipos de replicón examinados. Se desarrolló una sustitución M289L junto con la sustitución S282T en los replicones de genotipos 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en replicones de 8 genotipos confirió una susceptibilidad reducida de 2 a 18 veces al sofosbuvir y redujo la capacidad vírica de replicación del 89 % al 99 % en comparación con el tipo silvestre correspondiente. En los estudios

IF-2019-04794349-APN DERIVADO MAT

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-07723831-APN-DEPARTAMENT D'ENFERMERIA

Pàgina 4 de 4

bioquímicos, la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresan la sustitución S282T mostró una susceptibilidad reducida a GS-461203 en comparación con los respectivos tipos silvestres.

- En estudios clínicos: En sujetos que tenían datos genotípicos de NS5B después del inicio de la secuenciación de nucleótidos de próxima generación, las sustituciones emergentes del tratamiento L159F y V321A se detectaron en muestras posteriores al inicio del estudio de sujetos infectados por GT3a. No se observó ningún cambio detectable en la susceptibilidad fenotípica al sofosbuvir de los sujetos aislados con sustituciones L159F o V321A. La sustitución S282T de la resistencia asociada a sofosbuvir no se detectó al inicio del estudio ni en los aislamientos de fracaso de los estudios. Sin embargo, se detectó una sustitución S282T en un sujeto con genotipo 2b que recayó en la Semana 4 después del tratamiento tras 12 semanas de monoterapia con sofosbuvir. La cepa aislada de este sujeto mostró una reducción media de la susceptibilidad al sofosbuvir de 13,5 veces. Para este sujeto, la sustitución S282T ya no era detectable en la Semana 12 después del tratamiento mediante la secuenciación de la próxima generación con un corte de ensayo del 1 %.

En sujetos con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático que recibieron hasta 48 semanas de sofosbuvir y ribavirina, surgió la sustitución L159F en múltiples sujetos con el GT1a o GT2b del HCV que experimentaron falla virológica (avance y recaída). Además, la presencia de sustituciones L159F y/o C316N en el inicio se asoció con el avance y la recaída por sofosbuvir después del trasplante en múltiples sujetos infectados con el GT1b del HCV. Además, las sustituciones S282R y L320F se detectaron durante el tratamiento mediante secuenciación de próxima generación en un sujeto infectado con el GT1a del HCV con una respuesta parcial al tratamiento.

Se desconoce la importancia clínica de estas sustituciones.

Resistencia cruzada

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

IF-2019-04728849-APN-DGR/ANMM/AT

Página 48 de 4244

Después de la administración oral, sofosbuvir se absorbió con una concentración plasmática pico observada a, aproximadamente, 0,5-2 horas después de la dosis, independientemente del nivel de la dosis. La concentración plasmática pico de GS-331007 se observó entre 2 y 4 horas después de la dosis. En función del análisis farmacocinético poblacional en sujetos con infección por el genotipo 1 a 6 del HCV que fueron coadministrados con ribavirina (con o sin interferón pegilado), el AUC₀₋₂₄ geométrico medio en estado estable fue de 969 ng x h/ml para sofosbuvir y 6790 ng x h/ml para GS-331007. En relación con sujetos sanos que recibieron sofosbuvir solo, el AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue 60 % mayor; y el AUC₀₋₂₄ de GS-331007 fue 39 % menor, respectivamente, en sujetos infectados por el HCV. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 200 mg a 1200 mg.

Efectos de los alimentos

En comparación con las condiciones en ayuno, la administración de una dosis única de sofosbuvir junto con una comida estandarizada de alto contenido graso no afectó de manera sustancial la C_{máx} ni el AUC_{0-inf} de sofosbuvir.

La exposición al GS-331007 no se vio alterada en presencia de la comida de alto contenido graso. Por lo tanto, sofosbuvir puede administrarse independientemente de los alimentos.

Distribución

Sofosbuvir se une aproximadamente en un 61-65 % a las proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el rango de 1 microgramo/ml a 20 microgramos/ml. La unión a proteínas de GS-331007 fue mínima en plasma humano. Después de una dosis única de 400 mg de [¹⁴C]-sofosbuvir en sujetos sanos, la relación entre sangre y plasma de la radioactividad del 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 radical éster carboxílico catalizada por la catepsina A humana (CatA) o carboxilesterasa 1 (CES1) y la escisión de fosforamidato por la proteína 1 de unión al nucleótido de la tríada de histidina (HINT1) seguida de la fosforilación por la vía de la biosíntesis de nucleótido pirimidina. La desfosforilación da como resultado la formación del metabolito nucleósido GS-331007 que no se puede refosforilar eficazmente y carece de actividad contra el HCV *in vitro*.

IF-2019-04726339-APN-DERIVADO MAT

Página 49 de 124

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-07798849-APN-DERIVADOS/ANMMAT

Página 80 de 1244

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

Luego de administrar una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir-¹⁴C], la recuperación total media de la dosis fue superior al 92%, y consistió en aproximadamente un 80%, 14% y 2,5% de sustancia recuperada en la orina, las heces y el aire exhalado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir que se recuperó en la orina consistió en el GS-331007 (78%), mientras que el 3,5% se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación para el GS-331007. La mediana de las semividas terminales del sofosbuvir y del GS-331007 fue de 0,4 y 27 horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

La raza y el género en sujetos infectados por el HCV no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la exposición de sofosbuvir y GS-331007.

Pacientes pediátricos: la media geométrica del AUC_{tau} y C_{máx} de sofosbuvir y GS-331007 en sujetos pediátricos de 12 años en adelante, infectados con el genotipo 2 o 3 del HCV, que recibieron una dosis diaria de 400 mg de sofosbuvir fueron de 1060 y 7570 ng x h/ml y de 471 y 572 ng/ml, respectivamente. Las exposiciones en sujetos pediátricos fueron similares a las observadas en adultos.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal: Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir y en relación con los sujetos con función renal normal (eGFR mayor que 80 ml/min/1,73m²), el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue 61 %, 107 % y 171 % mayor en la insuficiencia renal leve (eGFR entre 50 a menos de 80 ml/min/1,73 m²), moderada (eGFR entre 30 a menos de 50 ml/min/1,73 m²) y grave (eGFR menor que 30 ml/min/1,73m²), mientras que el AUC_{0-inf} de GS 331007 fue 55 %, 88 % y 451 % mayor, respectivamente. En sujetos con ESRD, en relación con sujetos con función renal normal, el AUC_{0-inf} de

IF-2019-04720489-APN/DER/ANM/CA/T

FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04726489-APN-DERIVADOS

sofosbuvir y GS-331007 fue 28 % y 1280 % más alto cuando se administró sofosbuvir 1 hora antes de la hemodiálisis en comparación con 60 % y 2070 % más alto cuando se administró sofosbuvir 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó, aproximadamente, el 18 % de la dosis administrada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad y la eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD. No se puede dar una recomendación de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD.

Pacientes con insuficiencia hepática: Tras la administración de 400 mg de sofosbuvir durante 7 días en sujetos infectados por el HCV con insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh clase B y C) y en relación con sujetos con función hepática normal, el AUC_{0-24} de sofosbuvir fue 126 % y 143 % más alto en la insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC_{0-24} de GS-331007 fue 18 % y 9 % más alto, respectivamente. El análisis farmacocinético de la población en sujetos infectados por el HCV indicó que la cirrosis no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de sofosbuvir y GS-331007. No se recomienda un ajuste de la dosis de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

POSOLOGÍA

Pruebas previas al inicio de la terapia

Se debe realizar un análisis a todos los pacientes en busca de evidencia de infección por HBV actual o previa midiendo antígenos de superficie de hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos anti-core de hepatitis B (anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento contra el HCV con PEMUTOL.

Adultos

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

Se debe administrar PEMUTOL en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del HCV. El régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada con PEMUTOL se proporcionan en la Tabla 1.

Para pacientes con coinfección con HCV/HIV-1, se deben seguir las recomendaciones de dosificación de la Tabla 1. Consulte las Interacciones farmacológicas para conocer las recomendaciones de dosis para los medicamentos antirretrovirales concomitantes.

Tabla 1: Régimen recomendado de tratamiento y duración para pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3 o 4 del HCV

	Población de pacientes	Régimen de tratamiento y duración
Genotipo 1 o 4	Sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	PEMUTOL + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	PEMUTOL + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	PEMUTOL + ribavirina ^b 24 semanas
<p>a. Consulte la información de prescripción del peginterferón alfa para obtener una recomendación de dosis para pacientes con genotipo 1 o 4 del HCV.</p> <p>b. La dosis de ribavirina se basa en el peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosificación diaria de ribavirina se administra por vía oral en dos dosis divididas con alimentos. Los pacientes con insuficiencia renal (CrCl ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la información de prescripción de la ribavirina.</p> <p>c. Los pacientes con tratamiento previo no tuvieron resultado con un régimen basado en interferón con ni sin ribavirina.</p>		

Pacientes con genotipo 1 del HCV que no son elegibles para recibir un régimen a base de interferón

PEMUTOL en combinación con ribavirina durante 24 semanas se puede considerar como una opción terapéutica para pacientes con infección por genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión de tratamiento debe guiarse por una evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático

Administre PEMUTOL en combinación con ribavirina por hasta 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que ocurra primero, para prevenir la reinfección por HCV después del trasplante.

IF-2019-07728889-APP-DGRM/ABIMAT

FARM. KARINA A. FLORES
EQ. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04728839-APN-DGR/ANMMAT

Página 16 de 324

Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen, al menos, 35 kg

La dosis recomendada de PEMUTOL para pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen, al menos, 35 kg es un comprimido de 400 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos en combinación con ribavirina.

El régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada con PEMUTOL se proporcionan en la Tabla 2. La Tabla 3 indica la dosis de ribavirina basada en el peso cuando se usa en combinación con PEMUTOL para pacientes pediátricos. Para pacientes con coinfección con HCV/HIV-1, siga las recomendaciones de dosificación de la Tabla 2 y la Tabla 3. Consulte las Interacciones farmacológicas para conocer las recomendaciones de dosis para los medicamentos antirretrovirales concomitantes.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado y duración para pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen, al menos, 35 kg

	Población de pacientes	Régimen de tratamiento y duración
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^a sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	PEMUTOL + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^a sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	PEMUTOL + ribavirina ^b 24 semanas

a. Los pacientes con tratamiento previo no tuvieron resultado con un régimen basado en interferón con y sin ribavirina.
b. Consulte la Tabla 3 para conocer las recomendaciones de dosificación de ribavirina basadas en el peso.

Tabla 3: Dosis recomendada para ribavirina en terapia combinada con PEMUTOL para pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen, al menos, 35 kg

Peso corporal (kg)	Dosis diaria de ribavirina ^a
menos de 47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/día
50-65	800 mg/día
66-80	1000 mg/día
más de 80	1200 mg/día

a. La dosificación diaria de ribavirina se basa en el peso y se administra por vía oral en dos dosis divididas con alimentos.

IF-2019-04720349-APN-DER-ANMMIA T

IF-2019-04720389-APN-DGRM/ANMAT

Página 18 de 324

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de sofosbuvir.

Si un paciente tiene una reacción adversa grave potencialmente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina debe reducirse o suspenderse, si corresponde, hasta que la reacción adversa se reduzca o disminuya su gravedad.

Consulte la información de prescripción de peginterferón alfa y de ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de dichos medicamentos.

Interrupción de la administración

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

Insuficiencia renal grave y enfermedad renal en etapa terminal

No se puede recomendar una dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) debido a exposiciones más altas (hasta 20 veces) del metabolito de sofosbuvir predominante

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al sofosbuvir o a alguno de los excipientes del producto.

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

ADVERTENCIAS

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con HCV y HBV

Se ha informado la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes coinfectados con HCV/HBV que se estaban sometiendo o habían

IF-2019-04728341-APN-DERMAT

Página 19 de 324

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MENTE VERDE S.A.

IF-2019-04728849-APN-DGRM/ADMAT

Página 68 de 324

completado el tratamiento con antivirales de acción directa contra el HCV y no estaban recibiendo terapia antiviral contra el HBV. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han notificado casos de pacientes con HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección por HBV resuelta (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo). La reactivación del HBV también se ha informado en pacientes que reciben ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; el riesgo de reactivación del HBV asociado con el tratamiento con antivirales de acción directa contra el HCV puede aumentar en estos pacientes.

La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta en un aumento rápido del nivel de ADN del HBV en suero. En pacientes con infección por HBV resuelta, puede ocurrir una reaparición de HBsAg. La reactivación de la replicación del HBV puede ir acompañada de hepatitis, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y, en casos graves, aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Se debe realizar un análisis a todos los pacientes en busca de evidencia de infección actual o previa por HBV mediante la medición de HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento contra el HCV con sofosbuvir. En pacientes con evidencia serológica de infección por HBV, se deben monitorear los signos clínicos y de laboratorio de exacerbación de hepatitis o reactivación del HBV durante el tratamiento contra el HCV con sofosbuvir y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Se debe iniciar el control apropiado del paciente para la infección por HBV según lo indicado clínicamente.

Bradicardia sintomática grave cuando se coadministra con amiodarona:

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de bradicardia sintomática y casos que requieren intervención con marcapasos cuando se coadministra amiodarona con un régimen que contiene sofosbuvir. Se informó un paro cardíaco mortal en un paciente que tomaba amiodarona junto con un régimen que contenía sofosbuvir (ledipasvir/sofosbuvir).

En general, la bradicardia ocurrió en horas o días, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento contra el HCV. Los pacientes que también toman beta bloqueantes o aquellos con comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener un mayor riesgo de bradicardia sintomática con la coadministración de amiodarona. La bradicardia, generalmente, se resuelve

IF-2019-07798849-APN-DERIVACIONES

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

después de la interrupción del tratamiento contra el HCV. Se desconoce el mecanismo para este efecto.

No se recomienda la coadministración de amiodarona con sofosbuvir. Para los pacientes que toman amiodarona que no tienen opciones de tratamiento alternativas viables y a los que se coadministrará sofosbuvir:

- Asesore a los pacientes sobre el riesgo de bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda la monitorización cardíaca en un entorno hospitalario durante las primeras 48 horas de coadministración, después de lo cual el paciente debe realizar un monitoreo ambulatorio o automonitoreo de la frecuencia cardíaca diariamente durante, al menos, las 2 primeras semanas de tratamiento.

Los pacientes que toman sofosbuvir y necesitan comenzar terapia con amiodarona debido a que no tienen otras opciones de tratamiento alternativas viables deben someterse a un monitoreo cardíaco similar al descrito anteriormente.

Debido a la prolongada vida media de la amiodarona, los pacientes que suspendan la amiodarona justo antes de comenzar a tomar sofosbuvir también deben someterse a un monitoreo cardíaco similar al descrito anteriormente.

Los pacientes que presenten signos o síntomas de bradicardia deben solicitar una evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir cuasi desmayos o desmayos, mareos o aturdimiento, malestar general, debilidad, cansancio excesivo, disnea, dolor en el pecho, confusión o problemas de memoria.

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

Los medicamentos que son inductores de P-gp en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y pueden reducir su efecto terapéutico. No se recomienda el uso de rifampicina y hierba de San Juan con sofosbuvir.

Riesgos asociados con el tratamiento combinado:

Debido a que sofosbuvir se usa en combinación con otros medicamentos antivirales para el tratamiento de la infección por HCV, consulte la información de prescripción para estos medicamentos que se usan en combinación con sofosbuvir. Las advertencias y las precauciones

IF-2019-04498849-APN-DGR-VENMIAT

Página 02 de 324

relacionadas con estos medicamentos también corresponden a su uso en el tratamiento combinado con sofosbuvir.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal:

No se ha evaluado la seguridad de sofosbuvir en los sujetos con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o NT que precisa hemodiálisis. Además, no se ha establecido la dosis adecuada. Cuando sofosbuvir se utilice en combinación con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consultar también el prospecto de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) <50 ml/min.

Población pediátrica:

Se ha establecido la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen, al menos, 35 kg con infección por genotipos 2 y 3. La seguridad, la farmacocinética y la eficacia fueron comparables a las observadas en adultos.

La seguridad y la eficacia de sofosbuvir en pacientes pediátricos de 12 años en adelante o que pesen, al menos, 35 kg con cirrosis compensada se ve respaldada por exposiciones comparables de sofosbuvir y GS-331007 entre: 1) adultos y adolescentes sin cirrosis y 2) adultos sin cirrosis y adultos con cirrosis compensada. Por lo tanto, se esperaría una eficacia similar para los pacientes adolescentes con cirrosis compensada que para los adultos con cirrosis compensada.

La seguridad y la eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes pediátricos menores de 12 años y que pesen menos de 35 kg con el genotipo 2 o 3 del HCV.

La seguridad y la eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes pediátricos con el genotipo 1 o 4 del HCV.

Población geriátrica:

Las tasas de respuesta observadas para los sujetos mayores de 65 años de edad fueron similares a las de sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. No se justifica un ajuste de la dosis de sofosbuvir en pacientes geriátricos.

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad y la eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR de menos de 30 ml/min/1,73 m²) o ESRD que requieran

IF-2019-04728891-APIT-DE-REMANMA-T

Página 25 de 324

FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

DI. PACHO - ANMAT

hemodiálisis. No se puede dar una recomendación de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD.

Consulte también la información de prescripción de la ribavirina y peginterferón alfa para pacientes con CrCl inferior a 50 ml/min.

Insuficiencia hepática:

No se requiere un ajuste de la dosis de sofosbuvir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh Clase A, B o C). La seguridad y la eficacia de sofosbuvir no se han establecido en pacientes con cirrosis descompensada.

Consulte la información de prescripción del peginterferón alfa para conocer la contraindicación en la descompensación hepática.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante hepático:

Sofosbuvir en combinación con ribavirina se estudió en sujetos adultos infectados por el HCV con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado. Aproximadamente un 90% de los sujetos que se sometieron a trasplante de hígado después del tratamiento tenían ARN de HCV menor al límite inferior de cuantificación en el momento del trasplante y la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante fue del 64 % a las 12 semanas después del trasplante. El perfil de seguridad de sofosbuvir y ribavirina en sujetos infectados por el HCV antes del trasplante de hígado fue comparable al observado en sujetos tratados con sofosbuvir y ribavirina fuera de esa condición.

Pacientes después del trasplante de hígado:

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

Pacientes con infección por genotipo 5 o 6 del HCV:

Los datos disponibles sobre sujetos con infección por el genotipo 5 o 6 del HCV son insuficientes para realizar recomendaciones de dosificación.

Embarazo:

Si se administra sofosbuvir con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en embarazadas y en hombres cuyas parejas están embarazadas.

Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón alfa para obtener más información sobre los riesgos de uso asociado con ribavirina y peginterferón alfa durante el embarazo.

IF-2019-04720849-APN-DEMANIAT

Página 03 de 324

FARN. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MÓNTE VERDE S.A.

IF-2019-04728839-APN-DGR/ANMMAT

Página 68 de 324

No se dispone de datos humanos adecuados para establecer si el uso de sofosbuvir presenta un riesgo en el embarazo. En estudios de reproducción en animales, no se observó evidencia de resultados adversos en el desarrollo con sofosbuvir a exposiciones mayores que en la dosis recomendada en humanos (RHD). Durante la organogénesis en ratas y conejos, las exposiciones sistémicas (AUC) al metabolito circulante predominante de sofosbuvir (GS-331007) fueron ≥ 5 (ratas) y 12 (conejos) veces la exposición a la RHD. En un estudio de desarrollo prenatal/postnatal en ratas, la exposición sistémica materna (AUC) a GS-331007 fue ≥ 6 veces la exposición a la RHD.

Lactancia:

Se desconoce si sofosbuvir o sus metabolitos están presentes en la leche materna humana, afectan la producción de leche humana o tienen efectos sobre el lactante amamantado.

El metabolito circulante predominante de sofosbuvir (GS-331007) fue el componente principal observado en la leche de ratas durante la lactancia, sin efecto en las crías lactantes.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir sofosbuvir y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño lactante debido a sofosbuvir o la afección materna subyacente.

Si se administra sofosbuvir con ribavirina, la información de la madre que amamanta para la ribavirina también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener más información sobre el uso durante la lactancia.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Si sofosbuvir se administra con ribavirina o peginterferón alfa y ribavirina, la información de ribavirina y peginterferón con respecto a las pruebas de embarazo, la anticoncepción y la infertilidad también se aplica a estos regímenes combinados. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón alfa para obtener información adicional.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

En caso de terapia combinada con ribavirina y/o peginterferón alfa, consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón alfa para obtener información sobre carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

IF-2019-04728449-APN-DGE-MANMAT

Página 67 de 324

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04728481-APN-DER-AMMIA

Página 28 de 324

Sofosbuvir no fue genotóxico en un conjunto de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y ensayos con micronúcleos de ratón *in vivo*.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratones y ratas con sofosbuvir. No se observó un aumento en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento a las dosis más altas probadas en ratones y ratas, lo que resultó en una exposición del AUC al metabolito circulante predominante GS-331007 de, aproximadamente, 7 y 30 veces (en ratones) y 13 y 17 veces (en ratas), en machos y hembras, respectivamente, la exposición en humanos con las dosis clínicas recomendadas.

Sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad cuando se evaluó en ratas. En la dosis más alta probada, la exposición del AUC al metabolito circulante predominante GS-331007 fue, aproximadamente, 8 veces la exposición en humanos en la dosis clínica recomendada.

Interacciones:

- Interacciones farmacológicas potencialmente significativas:

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

La información sobre las potenciales interacciones farmacológicas con sofosbuvir se resume en la Tabla 4. La tabla no es exhaustiva.

Las fluctuaciones en los valores de RIN pueden ocurrir en pacientes que reciben warfarina concomitante con el tratamiento contra el HCV, incluido el tratamiento con sofosbuvir. Se recomienda el monitoreo frecuente de los valores de RIN durante el tratamiento y el seguimiento posterior al tratamiento.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: la alteración en la dosis o el régimen puede ser recomendada en función de los estudios de interacción farmacológica o la interacción predicha^a

IF-2019-07798841-APN-DER-AMMIAT

Página 29 de 324

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04798849-APN-DGRM/ANMMIAT

Página 30 de 324

Clase de medicamentos concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	El efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir son desconocidas	La coadministración de amiodarona con un régimen que contenga sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave. Se desconoce el mecanismo de este efecto. No se recomienda la coadministración de amiodarona con sofosbuvir; si se requiere la coadministración, se recomienda el monitoreo cardíaco.
Anticonvulsivantes: Carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se espera que la coadministración de sofosbuvir con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que conduce a la reducción de su efecto terapéutico. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: Rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se espera que la coadministración de sofosbuvir con rifabutina o disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que conduce a la reducción de su efecto terapéutico. No se recomienda la coadministración. No se recomienda la coadministración de sofosbuvir con rifampicina, un inductor intestinal de P-gp.
Suplementos de hierbas: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	No se recomienda la coadministración de sofosbuvir con la hierba de San Juan, un inductor intestinal de P-gp.
Inhibidores de la proteasa del HIV: tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se espera que la coadministración de sofosbuvir con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que conduce a la reducción de su efecto terapéutico. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es exhaustiva.

b. ↓ = disminución

- Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con sofosbuvir

Además de los medicamentos incluidos en la Tabla 4, la interacción entre sofosbuvir y los siguientes medicamentos se evaluó en ensayos clínicos y

IF-2019-04729349-ARN-DER-MINIMAT

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTEVIDEO S.A.

IF-2019-04728349-APN-DGRM/MDM/AT

Página 32 de 324

no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los dos: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir.

REACCIONES ADVERSAS

En base a información disponible y de dominio público, se han identificado las siguientes reacciones adversas con sofosbuvir en combinación con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 5).

Los eventos adversos más comunes (al menos, el 20 %) para el tratamiento combinado con sofosbuvir + ribavirina fueron fatiga y cefalea.

Los eventos adversos más comunes (al menos, el 20 %) para la terapia combinada con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, cefalea, náuseas, insomnio y anemia.

Cuando sofosbuvir se administra con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información de prescripción correspondiente para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Tabla 5: Eventos adversos (todos los grados y sin tener en cuenta la causalidad) Informados en ≥ 15 % de los sujetos con HCV en cualquier grupo de tratamiento

Regímenes sin interferón (SOF + RBV ^a)	Regímenes que contienen interferón (SOF + RBV ^{a,b} + PEG)
<ul style="list-style-type: none"> • Fatiga • Cefalea • Náuseas • Insomnio • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatiga • Cefalea • Náuseas • Insomnio • Prurito • Anemia • Astenia • Erupción • Disminución del apetito • Escalofríos • Síndrome gripal • Pirexia • Diarrea • Neutropenia • Mialgia • Irritabilidad

SOF = sofosbuvir

IF-2019-04724349-APN-DER-ANMMAT

PABM. KARINA A. FLORES

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APROBADA

MN 11.562 - MP 14128

MONTE VERDE S.A.

RBV = ribavirina

PEG = peginterferón alfa.

a. Los sujetos recibieron ribavirina en base al peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).

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

Con la excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 5 ocurrieron a una gravedad de grado 1 en los regímenes que contenían sofosbuvir.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en estudios clínicos publicados (menos del 1 %): Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en menos del 1 % de los sujetos que recibieron sofosbuvir en un régimen combinado. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o evaluación de la potencial relación causal.

- Efectos hematológicos: pancitopenia (especialmente, en sujetos que recibieron peginterferón alfa concomitante).
- Trastornos psiquiátricos: depresión severa (especialmente, en sujetos con antecedentes de enfermedades psiquiátricas preexistentes), esto incluye ideas suicidas y suicidio.

Anormalidades de laboratorio:

En los estudios clínicos publicados se han notificado valores de hemoglobina < 8,5 g/dl (≤ 2%), neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l (≤ 5%) y plaquetas ≥25 - <50 x 10⁹/l (≤ 1%), en regímenes combinados con ribavirina y ribavirina + peginterferón alfa.

Aumentos de la bilirrubina

Se observó un aumento total de bilirrubina de más de 2,5 veces del valor límite de normalidad (VLN) en sujetos tratados con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas, y sofosbuvir + ribavirina. Los niveles de bilirrubina alcanzaron su nivel máximo durante las primeras 1 a 2 semanas de tratamiento y, posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles iniciales en la Semana 4 después del tratamiento. Estos aumentos de la bilirrubina no se asociaron con aumentos de las transaminasas.

Aumentos de la creatina quinasa

Se observó un aumento de la creatina quinasa asintomática aislada mayor o igual a 10x VLN en pacientes (≤ 3%) tratados con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas y sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas, respectivamente.

Aumentos de la lipasa

IF-2019-04793341-APN-DEBERMAMMAT

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
A. APODERADA

Página 33 de 344

MN 11.662 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04798349-APN-DEB/ANMAT

Página 38 de 324

Se observó un aumento de la lipasa asintomática aislada de más de 3 x VLN en pacientes ($\leq 2\%$) tratados con sofosbuvir + peginterferón alfa + ribavirina y sofosbuvir + ribavirina.

Pacientes con coinfección con HCV/HIV-1

El perfil de seguridad en los sujetos coinfectados con HCV/HIV-1 fue similar al observado en los sujetos mono infectados por el HCV. Se observó un aumento de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (94 %) sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos tuvo aumentos de transaminasas concomitantes. Entre los sujetos que no tomaron atazanavir, se observó un nivel elevado de bilirrubina total de grado 3 o 4 en 2 (1,5 %) sujetos, similar a la tasa observada en sujetos mono infectados con HCV que recibieron ribavirina con sofosbuvir +.

Reacciones adversas en sujetos pediátricos de 12 años en adelante

Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de sofosbuvir más ribavirina en adultos.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de sofosbuvir. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos cardíacos: Se ha informado bradicardia sintomática grave en pacientes que tomaban amiodarona e iniciaban un tratamiento con un régimen que contenía sofosbuvir.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupciones en la piel, a veces, con ampollas o hinchazón parecida a un angioedema

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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

IF-2019-04793849-APN-DGRM/MINMAT

Página 39 de 424

PARA KARINA A. FLORES
S.O. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-0779349-APN-DERMA/AMMAT

Página 88 de 344

IF-2019-04728349-APN-DGR/ANMAT

Página 80 de 324

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 58.201

LABORATORIO: Monte Verde S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan.**

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

**ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8,
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.**

Fecha de la última revisión:

IF-2019-04704941-APN-DERMA-MD-MAT

FARM. KARINA A. FLORES
C.O. DIRECTORA TÉCNICA
Y APODERADA

Página 81 de 304

MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17724481-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 22 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-39778784- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N°58201

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2019.03.22 18:33:09 -0300

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2019.03.22 18:33:11 -0300

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

PEMUTOL SOFOSBUVIR 400 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- 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 a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es PEMUTOL y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar PEMUTOL
- 3- ¿Cómo utilizar PEMUTOL?
- 4- Posibles efectos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES PEMUTOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

PEMUTOL es un medicamento recetado que se usa con otros medicamentos antivirales para tratar a adultos con infección por el virus de la hepatitis C (HCV) crónica:

- Infección por el genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.
- Infección por el genotipo 2 o 3 sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

PEMUTOL se utiliza para tratar a niños de 12 años en adelante o que pesen, al menos 35 kg con infección crónica por el genotipo 2 o 3 del HCV, sin cirrosis o con cirrosis compensada en combinación con ribavirina.

IF-2019-04724501-APN-DERIVADOS

Página 22 de 1344

No se sabe si PEMUTOL es seguro y eficaz en niños menores de 12 años y que pesen menos de 35 kg con infección por el genotipo 2 o 3 del HCV, o con infección por el genotipo 1 o 4 del HCV.

No se sabe si PEMUTOL es seguro y eficaz en personas que han recibido un trasplante de hígado.

Importante: PEMUTOL se usa en combinación con otros medicamentos antivirales. Cuando tome PEMUTOL con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, también debe leer los prospectos de dichos medicamentos. La información en este prospecto para el paciente habla sobre PEMUTOL cuando se usa con ribavirina y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

2- ANTES DE USAR PEMUTOL

No tome PEMUTOL

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

Tenga especial cuidado:

PEMUTOL puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Reactivación del virus de la hepatitis B:**

Antes de comenzar el tratamiento con PEMUTOL, su médico le realizará análisis de sangre para detectar una infección por el virus de la hepatitis B. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, podría volver a activarse durante o después del tratamiento del virus de la hepatitis C con PEMUTOL.

El virus de la hepatitis B que se activa nuevamente (lo que se llama reactivación) puede causar problemas hepáticos graves, como insuficiencia hepática y muerte. Su médico lo controlará si corre el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B durante el tratamiento y después de dejar de tomar PEMUTOL.

Para obtener más información sobre los efectos adversos, consulte la sección "Posibles efectos adversos".

Antes de tomar PEMUTOL, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas que padece, incluso si:

- Alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B,
- Tiene problemas hepáticos distintos de la infección por hepatitis C,
- Ha tenido un trasplante de hígado,

IF-2019-04720801-APC-CDER-MINSA

FARM. KARINA A. FLORES
COMISARIA TÉCNICA
APODERADA
MN. 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 82 de 134

IF-2019-07724601-APN-DERIVADOS

Página 63 de 1344

Tome PEMUTOL con o sin comida.

Si olvidó tomar PEMUTOL

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

Si interrumpe el tratamiento con PEMUTOL

No deje de tomar PEMUTOL sin hablar primero con su médico.

Si toma más PEMUTOL del que debe

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Tenga consigo el envase para describir con facilidad lo que ha tomado.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

PEMUTOL puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Reactivación del virus de la hepatitis B Consulte "Tenga especial cuidado".
- Frecuencia cardíaca lenta (bradicardia). El tratamiento con PEMUTOL puede resultar en la disminución de la frecuencia cardíaca junto con otros síntomas cuando se toma con amiodarona, un medicamento utilizado para tratar ciertos problemas cardíacos. En algunos casos, la bradicardia ha provocado la muerte o la necesidad de un marcapasos cuando se toma amiodarona con PEMUTOL.

IF-2019-04728509 APN DERMA/ANMAT
FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-04724501-APN-DERMAT

Página 83 de 1344

Obtenga ayuda médica de inmediato si toma amiodarona con PEMUTOL y presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Desmayos o cuasi desmayos
- Mareo o aturdimiento
- No se siente bien
- Debilidad
- Cansancio extremo
- Falta de aire al respirar
- Dolor de pecho
- Confusión
- Problemas de memoria

Los efectos secundarios más comunes de PEMUTOL cuando se usan en combinación con ribavirina incluyen:

- Cansancio
- Cefalea

Los efectos secundarios más comunes de PEMUTOL cuando se usan en combinación con peginterferón alfa y ribavirina incluyen:

- Cansancio
- Cefalea
- Náuseas
- Dificultad para dormir
- Bajo recuento de glóbulos rojos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de PEMUTOL. Para obtener más información, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

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

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

IF-2019-04728501-APN-DEGRADAMAT

Página 136 de 1344



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-17724601-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 22 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-39778784- MONTE VERDE -Inf. pacientes - Certificado N°58201.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

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=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.22 18:33:59 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.22 18:34:01 -03'00'