



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

**DISPOSICIÓN N° 8974**

**BUENOS AIRES, 30 OCT. 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010437-14-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GILEAD SCIENCES INC, representada en el país por GADOR S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. 1993), y normas complementarias.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

**DISPOSICIÓN N° 8974**

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4º del Decreto N° 150/92 (t.o.1993).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que asimismo la referida Dirección hace saber que, según los resultados de los estudios clínicos publicados, la especialidad medicinal es una de las opciones terapéuticas innovadoras para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en adultos.

Que también informa que la OMS reconoce a las hepatitis virales como un importante problema de salud pública.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

**DISPOSICIÓN N.º 8974**

Que la aludida Dirección agrega que son cinco los principales tipos de virus causantes de hepatitis: A, B, C, D y E; y que las hepatitis B y C tienen el mayor impacto sobre la salud pública porque causan infección crónica que puede llevar a una cirrosis o a un cáncer de hígado (Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud).

Que continúa informando que existe en nuestro país un Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales, cuyos objetivos de trabajo están en sintonía con las directrices propuestas por la OMS (Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud).

Que sigue indicando que el tratamiento de la hepatitis C mejoró paulatinamente en cuanto a eficacia y, en los últimos tres años, surgieron una gran cantidad de opciones terapéuticas que permiten no solo una mayor efectividad con tasas de curación entre el 90 y el 100 por ciento, sino también tratamientos más cortos y que además se asocian a eventos adversos menores (Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud).

Que se estima que en la Argentina viven con el virus de la hepatitis C entre 600 mil y 800 mil personas, con una prevalencia del 1,5 al 2%, y la hepatitis C es la primera causa de trasplante hepático en nuestro país y está



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

**DISPOSICIÓN N° 8974**

entre los principales motivos de mortalidad entre las personas con VIH.  
(Dirección de SIDA y ETS del Ministerio de Salud).

Que finalmente la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos considera que existen suficientes fundamentos clínicos para aceptar la solicitud de la recurrente y que el trámite se encuentra en condiciones técnicas de ser aprobado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por expediente N° 1-47-6370-15-8 se presentó el Plan de Gestión de Riesgo que fue aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos, conforme constancias de fojas 395/397.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Debates Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 8974**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SOVALDI y nombre/s genérico/s SOFOSBUVIR, la que será importada a la República Argentina de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por GILEAD SCIENCES INC representada en el país por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulos de fojas 670, 708, 746, prospectos de fojas 671 a 702, 709 a 740, 747 a 778, información para el paciente de fojas 703 a 707, 741 a 745, 779 a 783,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8974

corresponde desglosar las fojas 670, 671 a 702, 703 a 707 figurando como Anexo II de la presente Disposición y los que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: 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!

ARTICULO 5º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º: Establécese que la firma GILEAD SCIENCES INC representada en el país por GADOR S.A., deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo presentado por expediente N° 1-47-6370-15-8, aprobado por la



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **8974**

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7º: Hácese saber a la firma GILEAD SCIENCES INC representada en el país por GADOR S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en el artículo 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º: Regístrese. Inscríbese en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III, rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010437-14-2

DISPOSICIÓN N°: **8974**

mb

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

8974

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

Nombre comercial: SOVALDI

Nombre/s genérico/s: SODSBUVIR

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores:

A) País de Procedencia: USA

País de Origen: CANADÁ.

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADA.

ELABORADORES ALTERNATIVOS (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO): Gilead Sciences Inc, 650 Cliffside Drive. San Dimas, California, USA y AndersonBrecon Inc, 4545 Assembly Drive. Rockford, Illinois, USA.

ELABORADOR ALTERNATIVO (SÓLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO): Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

8974

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA  
94404 USA.

B) País de Procedencia: CANADÁ

País de Origen: CANADÁ

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga,  
Ontario, L5N7K9, CANADÁ.

ELABORADOR ALTERNATIVO (SOLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO):  
Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA  
94404 USA. A fojas 486 autoriza al elaborador Patheon Inc, 2100 Syntex  
Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ, a exportar la especialidad  
medicinal a la Argentina.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: DARWIN 429, CIUDAD  
AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición  
se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

8974

Nombre Comercial: SOVALDI.

Clasificación ATC: J05AX15.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) DE GENOTIPO 1, 2, 3 O 4, COMO UN COMPONENTE DE UN RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL COMBINADO.

Concentración/es: 400 mg de SOFOSBUVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: SOFOSBUVIR 400 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg, CROSCARMELOSA SÓDICA 60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 356 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg, MANITOL 360 mg, OPADRY II AMARILLO 85 F92259 36 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA, GEL DE SÍLICE DESECANTE Y UN ROLLO DE FIBRA DE POLIÉSTER.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**8974**

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: CANADÁ

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS, CANADÁ.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto Nº 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores:

A) País de Procedencia: USA

País de Origen: CANADÁ.

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ.

ELABORADORES ALTERNATIVOS (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO): Gilead Sciences Inc, 650 Cliffside Drive. San Dimas, California, USA y AndersonBrecon Inc, 4545 Assembly Drive. Rockford, Illinois, USA.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ELABORADOR ALTERNATIVO (SÓLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO):

Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA.

B) País de Procedencia: CANADÁ

País de Origen: CANADÁ

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ.

ELABORADOR ALTERNATIVO (SOLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO):

Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA. A fojas 486 autoriza al elaborador Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ, a exportar la especialidad medicinal a la Argentina.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **8974**

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

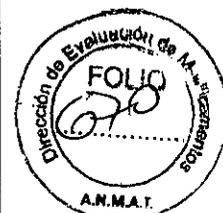
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 8974

JS  
/

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

30 OCT. 2015



Proyecto de Rótulo

8974

**SOVALDI®**  
**SOFOSBUVIR 400 mg**  
28 Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de **SOVALDI®** contiene:

Sofosbuvir .....400 mg,

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II amarillo 85F92259\* .....c.s.

*\* contiene alcohol polivinílico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.*

**POSOLOGÍA:** según prescripción médica.

**LOTE N°:**

**VENCIMIENTO:**

**CONSERVACIÓN:** Mantener el envase bien cerrado a temperatura ambiente inferior a 30°C.

*"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".*

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. EE.UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

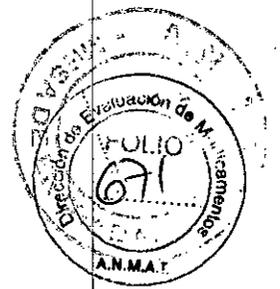
**GADOR S.A.**

*Adelmo F. Abeniacar*  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

**Gilead Sciences**

*Olga N. Greco*  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8974



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE**

**SOVALDI®**  
**SOFOSBUVIR 400 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de **SOVALDI®** contiene:

Sofosbuvir .....400  
mg,

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II amarillo 85F92259\*.....c.s.

*\*Contiene alcohol polivinílico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.*

**1 ACCION TERAPEUTICA**

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

**2 INDICACIONES Y USO**

SOVALDI® está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1, 2, 3 o 4, como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado [ver Estudios clínicos (8)].

**3 CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**3.1 DESCRIPCIÓN**

SOVALDI® (sofosbuvir), es un análogo nucleotídico inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.

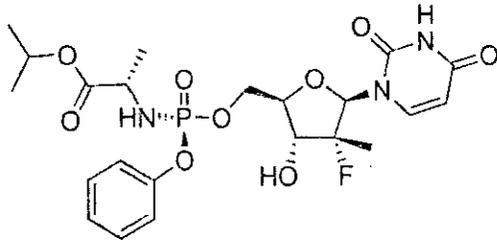
La denominación del sofosbuvir según la IUPAC es (S)-isopropil 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato. Su fórmula molecular es C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P, y su peso molecular es 529,45. Tiene la siguiente fórmula estructural:

*[Handwritten signature]*  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713  
*[Handwritten signature]*  
ADELMO F. ABENÍACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957  
3/2/097  
1

8974

672



El sofosbuvir es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad  $\geq 2$  mg/ml en el intervalo de pH de 2-7,7 a 37 °C y es ligeramente soluble en agua.

Los comprimidos de SOVALDI<sup>®</sup> se administran por vía oral. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir. Los comprimidos contienen los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, manitol y celulosa microcristalina. Los comprimidos están recubiertos, y el material de recubrimiento contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

### 3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

El sofosbuvir es un antiviral de acción directa contra el virus de la hepatitis C [ver *Microbiología* (3.2.4)].

#### 3.2.2 Farmacodinámica

##### Electrofisiología cardíaca

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

#### 3.2.3 Farmacocinética

##### Absorción

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS-331007 en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. Luego de la administración oral de SOVALDI<sup>®</sup>, el sofosbuvir se absorbió y alcanzó la concentración plasmática máxima al cabo de ~0,5-2 horas posteriores a la dosis, independientemente del nivel de dosis. La concentración plasmática máxima del GS-331007 se observó entre las 2 y las 4 horas posteriores a la dosis. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por los genotipos 1 a 6 del VHC a quienes se les coadministró ribavirina (con o sin interferón pegilado), los valores medios geométricos en estado estacionario del ABC<sub>0-24</sub> fueron de 969 ng•hr/ml para el sofosbuvir (N=838) y de 6790 ng•hr/ml para el GS-331007 (N=1695). En comparación con los sujetos sanos

GADOR S.A.

GADOR S.A.

GADOR S.A.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. N.º 957

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. N.º 957

a quienes se les administró sofosbuvir como monoterapia (N=272), el  $ABC_{0-24}$  del sofosbuvir fue un 60 % más alta y el  $ABC_{0-24}$  del GS-331007 fue un 39 % más baja, respectivamente, en los sujetos infectados por el VHC. Las ABC correspondientes al sofosbuvir y al GS-331007 son casi proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 200 mg a 1200 mg.

### Efecto de los alimentos

En comparación con las condiciones en ayuno, la administración de una dosis única de SOVALDI® junto con una comida estandarizada de alto contenido graso no afectó de manera sustancial la  $C_{máx}$  ni el  $ABC_{0-inf}$  del sofosbuvir. La exposición al GS-331007 no se vio alterada en presencia de la comida de alto contenido graso. Por lo tanto, SOVALDI® puede administrarse independientemente de los alimentos.

### Distribución

Aproximadamente el 61-65 % del sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas, y la unión es independiente de la concentración del fármaco en el intervalo de 1 microgramo/ml a 20 microgramos/ml. La unión del GS-331007 a las proteínas fue mínima en el plasma humano. Después de una dosis única de 400 mg de sofosbuvir-[<sup>14</sup>C] en sujetos sanos, la relación sangre:plasma de la radiactividad-<sup>14</sup>C fue de aproximadamente 0,7.

### Metabolismo

El sofosbuvir se metaboliza en gran medida en el hígado para formar el trifosfato análogo nucleosídico farmacológicamente activo GS-461203. La vía de activación metabólica involucra una hidrólisis secuencial de la fracción éster carboxílico catalizada por la catepsina A (CatA) o la carboxilesterasa 1 (CES1) humanas, y una escisión del fosforamido mediada por la proteína de unión a nucleótidos de triadas de histidina 1 (HINT1) seguida de una fosforilación mediada por la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación hace que se forme el metabolito nucleosídico GS-331007, que no puede volver a fosforilarse de manera eficaz y carece de actividad anti-VHC *in vitro*.

Después de una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir-[<sup>14</sup>C], el sofosbuvir y el GS-331007 representaron aproximadamente el 4 % y mayor que 90 % de la exposición sistémica al material relacionado con el fármaco (suma de los valores de ABC ajustados en función del peso molecular correspondientes al sofosbuvir y sus metabolitos), respectivamente.

### Eliminación

Luego de administrar una dosis oral única de 400 mg de sofosbuvir-[<sup>14</sup>C], 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.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2857

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2857  
D.N.I. 1112 117

Poblaciones específicasRaza

El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la raza no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007.

Sexo

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

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética del sofosbuvir en pacientes pediátricos [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.3)*].

Pacientes geriátricos

El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC mostró que, dentro del intervalo etario analizado (de 19 a 75 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007 [ver *Uso en poblaciones específicas (7.4.4)*].

Pacientes con disfunción renal

La farmacocinética del sofosbuvir se estudió luego de administrar una dosis única de 400 mg de sofosbuvir a sujetos VHC negativos con disfunción renal leve (TFGe entre 50 y menor que 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (TFGe entre 30 y menor que 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y a sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) que requerían hemodiálisis. En comparación con los sujetos con función renal normal (TFGe mayor que 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el ABC<sub>0-inf</sub> del sofosbuvir fue un 61 %, 107 % y 171 % más alta en los casos de disfunción renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC<sub>0-inf</sub> del GS-331007 fue un 55 %, 88 % y 451 % más alta, respectivamente. En los sujetos con ERT, en comparación con los sujetos con función renal normal, el ABC<sub>0-inf</sub> del sofosbuvir y del GS-331007 fue un 28 % y 1280 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % y 2070 % más alta al administrar el sofosbuvir 1 hora después de la hemodiálisis, respectivamente. Con una sesión de hemodiálisis de 4 horas, se elimina aproximadamente el 18 % de la dosis administrada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI® en pacientes con disfunción renal grave o ERT. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver *Posología y administración (2.4)* y *Uso en poblaciones específicas (7.4.5)*].

Pacientes con disfunción hepática

La farmacocinética del sofosbuvir se estudió luego de administrar dosis de 400 mg de sofosbuvir durante 7 días a sujetos infectados por el VHC con disfunción hepática moderada y grave (clases B y C de Child-Pugh). En comparación con los sujetos con función hepática normal, el ABC<sub>0-24</sub> del sofosbuvir fue un 126 % y 143 % más alta en los casos de disfunción hepática moderada y grave, mientras que el

GADOR S.A.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABEN...  
APODERADO...  
D.N.I. 4.094.086

D.N.I. 10.653.713

Gilead Sciences

OLGA NOEMI GRECO

DIRECTORA TÉCNICA

OLGA NOEMI GRECO

DIRECTORA TÉCNICA

MAT N° 9957

D.N.I. 11.384.097

ABC<sub>0-24</sub> del GS-331007 fue un 18 % y 9 % más alta, respectivamente. El análisis farmacocinético poblacional realizado en sujetos infectados por el VHC indicó que la cirrosis no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007. No se recomienda ajustar la dosis de SOVALDI® en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada y grave [ver *Uso en poblaciones específicas* (7.4.6)].

#### Evaluación de interacciones medicamentosas

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de fármacos gp-P- y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que GS-331007 no lo es. Los fármacos que son inductores de gp-P en el intestino (por ejemplo, rifampicina o la hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que lleva a una reducción de efecto terapéutico de SOVALDI®, y por lo tanto el uso concomitante con SOVALDI® no se recomienda [ver *Advertencias y precauciones* (7.1.2) e *Interacciones medicamentosas* (7.2)].

La coadministración de SOVALDI® con fármacos que inhiben la gp-P y/o PRCM puede aumentar la concentración plasmática de sofosbuvir sin aumentar la concentración plasmática de GS-331007; en consecuencia, SOVALDI® se puede coadministrar con gp-P y/o inhibidores de la PRCM. Sofosbuvir y GS-331 007 no son inhibidores de la gp-P y PRCM y por lo tanto no se espera que aumente la exposición de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

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

En la Tabla 1, se muestran los efectos de los fármacos coadministrados en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007. En la Tabla 2, se muestran los efectos del sofosbuvir en la exposición a los fármacos coadministrados [ver *Interacciones medicamentosas* (7.2)].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.354.097

GADOR S.A.

GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

8974

676

**Tabla 1 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS-331007 en presencia del fármaco coadministrado<sup>a</sup>**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de sofosbuvir (mg)	N	Cociente promedio (IC del 90 %) de la FC del sofosbuvir y del GS-331007 con/sin fármaco coadministrado Sin efecto=1,00			
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>	
Ciclosporina	Dosis única de 600	Dosis única de 400	19	sofosbuvir	2,54 (1,87; 3,45)	4,53 (3,26; 6,30)	NA
				GS-331007	0,60 (0,53; 0,69)	1,04 (0,90; 1,20)	NA
Darunavir (reforzado con ritonavir)	800/100 una vez por día	Dosis única de 400	18	sofosbuvir	1,45 (1,10; 1,92)	1,34 (1,12; 1,59)	NA
				GS-331007	0,97 (0,90; 1,05)	1,24 (1,18; 1,30)	NA
Efavirenz <sup>c</sup>	600 una vez por día	Dosis única de 400	16	sofosbuvir	0,81 (0,60; 1,10)	0,94 (0,76; 1,16)	NA
Emtricitabina <sup>c</sup>	200 una vez por día			GS-331007	0,77 (0,70; 0,84)	0,84 (0,76; 0,92)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato <sup>c</sup>	300 una vez por día						
Metadona	30 a 130 una vez por día	400 una vez por día	14	sofosbuvir	0,95 <sup>b</sup> (0,68; 1,33)	1,30 <sup>b</sup> (1,00; 1,69)	NA
				GS-331007	0,73 <sup>b</sup> (0,65; 0,83)	1,04 <sup>b</sup> (0,89; 1,22)	NA
Rilpivirina	25 una vez por día	Dosis única de 400	17	sofosbuvir	1,21 (0,90; 1,62)	1,09 (0,94; 1,27)	NA
				GS-331007	1,06 (0,99; 1,14)	1,01 (0,97; 1,04)	NA
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	sofosbuvir	0,97 (0,65; 1,43)	1,13 (0,81; 1,57)	NA
				GS-331007	0,97 (0,83; 1,14)	1,00 (0,87; 1,13)	NA

NA = no se aplica/no disponible.

- a. Todos los estudios sobre interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- b. Comparación basada en el control histórico.
- c. Administrado como combinación de dosis fijas Efavirenz - Emtricitabina- Fumarato de disoproxilo de tenofovir.

No se observó ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir y del GS-331007 al administrar raltegravir.

GADOR S.A.  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.384.097

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.384.097

**Tabla 2 Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia del sofosbuvir<sup>a</sup>**

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	Dosis de sofosbuvir (mg)	N	Cociente promedio (IC del 90 %) de la FC de los fármacos coadministrados con/sin sofosbuvir Sin efecto=1,00		
				C <sub>máx</sub>	ABC	C <sub>mín</sub>
Norelgestromina	norgestimato 0,18/0,215/0,25/ etinilestradiol 0,025 una vez por día	400 una vez por día	15	1,07 (0,94; 1,22)	1,06 (0,92; 1,21)	1,07 (0,89; 1,28)
Norgestrel				1,18 (0,99; 1,41)	1,19 (0,98; 1,45)	1,23 (1,00; 1,51)
Etinilestradiol				1,15 (0,97; 1,36)	1,09 (0,94; 1,26)	0,99 (0,80; 1,23)
Raltegravir	400 dos veces por día	Dosis única de 400	19	0,57 (0,44; 0,75)	0,73 (0,59; 0,91)	0,95 (0,81; 1,12)
Tacrolimus	Dosis única de 5	Dosis única de 400	16	0,73 (0,59; 0,90)	1,09 (0,84; 1,40)	NA
Tenofovir disoproxil fumarato <sup>b</sup>	300 una vez por día	Dosis única de 400	16	1,25 (1,08; 1,45)	0,98 (0,91; 1,05)	0,99 (0,91; 1,07)

NA = no se aplica/no disponible.

a. Todos los estudios sobre interacciones se realizaron en voluntarios sanos.

b. Administrado como dosis fijas de Efavirenz - Emtricitabina- Fumarato de disoproxilo de tenofovir.

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

### 3.2.4 Microbiología

#### Mecanismo de acción

El sofosbuvir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN NS5B del VHC, que es fundamental para la replicación viral. El sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que se metaboliza a nivel intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede incorporarse al ARN del VHC por acción de la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. En un análisis bioquímico, el GS-461203 inhibió la actividad de la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a del VHC con valores de  $CI_{50}$  que variaron de 0,7 a 2,6 micromolar. GS-461203 tampoco es un inhibidor de las ADN y ARN polimerasas humanas ni un inhibidor de la ARN polimerasa mitocondrial.

#### Actividad antiviral

En análisis de replicones del VHC, los valores de  $CE_{50}$  del sofosbuvir frente a los replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a y 4a, y los replicones 1b quiméricos que codifican la NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a variaron de 0,014 a 0,11 micromolar. La mediana de los valores de  $CE_{50}$  de

GADOR S.A. GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713  
ADELMO F. ABENACEN  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

Gilead Sciences

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9257

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.084.697

sofosbuvir frente a los replicones quiméricos que codifican las secuencias de NS5B obtenidos de aislamientos clínicos fue de 0,062 micromolar para el genotipo 1a (intervalo: 0,029-0,128 micromolar; N=67), 0,102 micromolar para el genotipo 1b (intervalo: 0,045-0,170 micromolar; N=29), 0,029 micromolar para el genotipo 2 (intervalo: 0,014-0,081 micromolar; N=15) y 0,081 micromolar para el genotipo 3a (intervalo: 0,024-0,181 micromolar; N=106). En ensayos de virus infecciosos, los valores de CE<sub>50</sub> del sofosbuvir frente a los genotipos 1a y 2a fueron de 0,03 y 0,02 micromolar, respectivamente. La presencia del 40 % de suero humano no tuvo ningún efecto en la actividad anti-VHC del sofosbuvir. La evaluación del sofosbuvir en combinación con interferón alfa o ribavirina no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC de las células de replicones.

Resistencia

*En cultivo celular*

Se han seleccionado replicones del VHC con susceptibilidad reducida al sofosbuvir en cultivo celular para varios genotipos, incluidos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La susceptibilidad reducida al sofosbuvir estuvo asociada con la sustitución principal S282T de la NS5B en todos los genotipos de replicones examinados. Se desarrolló una sustitución M289L junto con la sustitución S282T en los replicones de los genotipos 2a, 5 y 6. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la susceptibilidad al sofosbuvir entre 2 y 18 veces; además de reducir la capacidad de replicación viral entre el 89 % y el 99 % en comparación con el tipo natural correspondiente. En análisis bioquímicos, la polimerasa NS5B recombinante de los genotipos 1b, 2a, 3a y 4a que expresó la sustitución S282T mostró una susceptibilidad reducida al GS-461203 en comparación con los tipos naturales respectivos.

*En ensayos clínicos*

En un análisis combinado de 982 sujetos que recibieron SOVALDI® en los ensayos de fase 3, 224 sujetos contaban con datos genotípicos de la NS5B posteriores a la situación basal obtenidos a partir de una secuenciación de nucleótidos de próxima generación (corte del análisis del 1 %).

Se detectaron sustituciones L159F (n=6) y V321A (n=5) emergentes del tratamiento en muestras posteriores a la situación basal obtenidas de sujetos infectados por el GT3a en todos los ensayos de fase 3. No se observó ningún cambio detectable en la susceptibilidad fenotípica al sofosbuvir de los aislamientos de los sujetos con sustituciones L159F o V321A. La sustitución S282T asociada con la resistencia al sofosbuvir no se detectó en la situación basal ni en los aislamientos de fracasos virológicos obtenidos en los ensayos de fase 3. Sin embargo, se detectó una sustitución S282T en un sujeto con genotipo 2b que tuvo una recidiva en la semana 4 posterior al tratamiento después de 12 semanas de monoterapia con sofosbuvir en el ensayo de fase 2 P7977-0523 [ELECTRON]. El aislamiento obtenido de este sujeto mostró una susceptibilidad media al sofosbuvir 13,5 veces menor. En este sujeto, la sustitución S282T ya no era detectable en la semana 12 posterior al tratamiento mediante la secuenciación de próxima generación con un corte del análisis del 1 %.

**GADOR S.A.**  
*[Signature]*  
**ADELMO F. ABENIACAF**  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

**GADOR S.A.**  
*[Signature]*  
**GUSTAVO H. COSTINI**  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**  
*[Signature]*  
**GRECO**  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 2257

**GADOR S.A.**  
*[Signature]*  
**ELGA NOEMI GRECO**  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 2257

En el ensayo efectuado en sujetos con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado, en el que los sujetos recibieron hasta 48 semanas de sofosbuvir y ribavirina, se desarrolló la sustitución L159F en varios sujetos con VHC de GT1a o GT2b que presentaron fracaso virológico (enfermedad intercurrente y recidiva). Asimismo, la presencia de sustituciones L159F y/o C316N en la situación basal estuvo asociada con enfermedad intercurrente y recidiva posteriores al trasplante en varios sujetos infectados por el VHC de GT1b tratados con sofosbuvir. Además, se detectaron sustituciones S282R y L320F durante el tratamiento mediante la secuenciación de próxima generación en un sujeto infectado por el VHC de GT1a con una respuesta parcial al tratamiento.

Se desconoce la significación clínica de estas sustituciones.

### Resistencia cruzada

Los replicones del VHC que expresaron la sustitución S282T asociada con la resistencia al sofosbuvir mostraron susceptibilidad a los inhibidores de la NS5A y a la ribavirina. Los replicones del VHC que expresaron las sustituciones T390I y F415Y asociadas con la ribavirina mostraron susceptibilidad al sofosbuvir. El sofosbuvir tuvo actividad contra los replicones del VHC con variantes resistentes a inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores no nucleosídicos de la NS5B e inhibidores de la NS5A.

## 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

### 4.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de SOVALDI® consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos [ver *Farmacología clínica* (3.2.3)].

Administrar SOVALDI® en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la Tabla 3, se indica el régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada con SOVALDI®.

Para pacientes co-infectados VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla 3. Remitirse a *Interacciones medicamentosas* (7.2) para recomendaciones de dosis de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

**Tabla 3 Regímenes de tratamiento recomendados y duración**

Población de Pacientes	Régimen de Tratamiento	Duración
Genotipo 1 o 4	SOVALDI® + peginterferón alfa <sup>a</sup> + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Genotipo 2	SOVALDI® + ribavirina <sup>b</sup>	12 semanas
Genotipo 3	SOVALDI® + ribavirina <sup>b</sup>	24 semanas

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

b. La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con

GADOR S.A.

GADOR S.A.

GADOR S.A.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAP  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GUSTAVO H. ESTURM  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
MAT. N° 285

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9967  
D.N.I. 11.264.097

8974

disfunción renal (CICr  $\leq 50$  ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

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

El tratamiento con SOVALDI® en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferon [ver Estudios clínicos (8.4)]. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

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

Administrar SOVALDI® en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante [ver Uso en poblaciones específicas (7.4.7)].

#### 4.2 Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de SOVALDI®.

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

#### 4.3 Suspensión de la administración de dosis

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

#### 4.4 Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] menor que  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir [ver Uso en poblaciones específicas (7.4.5) y Farmacología clínica (3.2.3)].

### 5 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

SOVALDI® está disponible en forma de comprimidos recubiertos de color amarillo, que presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" sobre un lado y "7977" sobre el otro. Cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir.

### 6 CONTRAINDICACIONES

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

GADOR S.A. GADOR S.A.

DELEGADE EN PODERADO  
D.N.I. 13.653.713  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.384.097

## 7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8974



### 7.1 GENERALES

#### 7.1.1 Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el VHC

En la experiencia durante su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de NS5A) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (HARVONI® [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueantes o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Generalmente, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el VHC. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará SOVALDI® y otro antiviral de acción directa:

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

Los pacientes tratados con SOVALDI® en combinación con otro AAD y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con SOVALDI® en combinación con un AAD también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener una evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasi-desmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria [ver *Reacciones adversas (9.2)*, *Interacciones medicamentosas (7.2)*].

#### 7.1.2 Riesgo de efecto terapéutico reducido debido al uso de inductores de gp-P

Los fármacos que son inductores de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIAOAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda el uso de rifampicina y la hierba de San Juan con SOVALDI® [ver Interacciones medicamentosas (7.2)].

8974



**7.1.3 Riesgos asociados con tratamiento combinado**

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

**7.1.4 Productos relacionados no recomendados**

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

**7.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**7.2.1 Interacciones medicamentosas potencialmente significativas**

Sofosbuvir es un sustrato del transportador de drogas gp-P y proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), mientras que el metabolito predominante en circulación GS-331007, no lo es. Los fármacos que son inductores de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de san Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que ocasiona una reducción del efecto terapéutico de SOVALDI®; por ello el uso concomitante con SOVALDI® no es recomendado [ver Advertencias y precauciones (7.1.2)].

La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con SOVALDI® se resumen en la Tabla 4. La tabla no es una lista exclusiva [ver Advertencias y precauciones (7.1.1 y 7.1.2) y Farmacología clínica (3.2.3)].

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. COSTENI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957  
D.N.I. 1.334.097

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957

Handwritten mark resembling the number 45.

**Tabla 4 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la dosis o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista<sup>a</sup>**

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración <sup>b</sup>	Comentario clínico
<b>Antiarrítmicos:</b> amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con SOVALDI <sup>®</sup> en combinación con otro antiviral de acción directa puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI <sup>®</sup> en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco [ver <i>Advertencias y precauciones (7.1)</i> , <i>Reacciones adversas (9.2)</i> ].
<b>Anticonvulsivos:</b> carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI <sup>®</sup> con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI <sup>®</sup> . No se recomienda la coadministración.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina rifampicina rifapentina	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI <sup>®</sup> con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI <sup>®</sup> . No se recomienda la coadministración. La coadministración de SOVALDI <sup>®</sup> con rifampicina, un inductor de la gp-P intestinal, no se recomienda [ver <i>Advertencias y precauciones (7.1.2)</i> ].
<b>Suplementos herbarios:</b> Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	La coadministración de SOVALDI <sup>®</sup> con hierba de San Juan, un inductor de la gp-P intestinal, no se recomienda [ver <i>Advertencias y precauciones (7.1.2)</i> ].
<b>Inhibidores de la proteasa del VIH:</b> tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI <sup>®</sup> con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI <sup>®</sup> . No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución.

### 7.2.2 Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con SOVALDI

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 4, se evaluaron las interacciones entre SOVALDI<sup>®</sup> y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos [ver *Farmacología clínica (3.2.3)*]: ciclosporina, darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, metadona, anticonceptivos orales, raltegravir, rilpivirina, tacrolimus o tenofovir disoproxil fumarato.

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713  
GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 8957  
D.N.I. 11.334.397  
Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 8957  
D.N.I. 11.334.397

## 7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 7.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis y mutagénesis

*Uso con ribavirina y/o peginterferón alfa:* Consulte la información de prescripción de ribavirina y / o peginterferón alfa para obtener información sobre la carcinogénesis y mutagénesis.

El sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de análisis *in vitro* o *in vivo*, que incluyó pruebas de mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana y micronúcleos de ratón *in vivo*.

Se realizaron estudios de carcinogénesis con sofosbuvir en ratones y ratas, los que tuvieron dos años de duración. A los ratones machos se les administraron dosis de hasta 200 mg/kg/día, y de hasta 600 mg/kg/día a las hembras; mientras que tanto las ratas macho como las hembras recibieron dosis de hasta 750 mg/kg/día. No se observaron incrementos en la incidencia de neoplasias vinculadas a medicamentos con las dosis más altas evaluadas en ratones y ratas, las que dieron lugar a una exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS-331007 de aproximadamente 7 y 30 veces mayor (en ratones macho y hembra, respectivamente) y 13 y 17 veces mayor (en ratas macho y hembra, respectivamente) que la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

#### Deterioro de la fertilidad

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

## 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.4.1 Embarazo

#### Categoría B para el embarazo:

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con SOVALDI® en mujeres embarazadas.

Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, SOVALDI® debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si SOVALDI® se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja femenina está embarazada. Consulte la información de prescripción de ribavirina y/o peginterferón para obtener más información sobre el uso en hombres y mujeres en edad fértil.

Datos en animales

GADOR S.A.  
 SUZANA H. OSTUNI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. Nº 2957

GADOR S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA

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

#### 7.4.2 Madres en período de lactancia

No se sabe si SOVALDI® y sus metabolitos se encuentran presentes en la leche materna humana. El metabolito predominante en circulación GS-331007 fue el componente principal observado en la leche de las ratas que lactaban, sin efecto en las crías amamantadas.

Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre para la utilización de SOVALDI® y cualquier potencial efecto adverso sobre el niño amamantado de la droga o de la condición materna subyacente.

Si SOVALDI® se administra en un régimen con ribavirina, la información de la ribavirina con respecto a las madres lactantes también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción ribavirina para obtener más información sobre el uso en madres lactantes.

#### 7.4.3 Uso pediátrico

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

#### 7.4.4 Uso geriátrico

SOVALDI® se administró a 90 sujetos de 65 años o más. Las tasas de respuesta observadas en los sujetos mayores de 65 años fueron similares a las de los sujetos más jóvenes en los diversos grupos de tratamiento. No se aconseja un ajuste de la dosis de SOVALDI® en los pacientes geriátricos [ver *Farmacología clínica* (3.2.3)].

#### 7.4.5 Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis de SOVALDI® en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI® en pacientes con disfunción renal grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o que requieren hemodiálisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT [ver *Posología y administración* (4.4) y *Farmacología clínica* (3.2.3)]. Consulte también la ficha técnica de la ribavirina y del peginterferón alfa para obtener información sobre pacientes con ClCr menor que 50 ml/min.

#### 7.4.6 Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de SOVALDI® en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh) [ver *Farmacología clínica* (3.2.3)]. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de SOVALDI® en pacientes con cirrosis descompensada. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa para conocer las contraindicaciones en casos de descompensación hepática.

GADOR S. A.  
 GUSTAVO H. OSTUNI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
 Gilead Sciences  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I. 11.111.111

GADOR S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9957  
 D.N.I. 11.111.111

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

Se estudió el efecto de SOVALDI® en sujetos infectados por el VHC con carcinoma hepatocelular antes de someterse a un trasplante de hígado en un ensayo clínico abierto en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI® y la ribavirina administrados antes del trasplante para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante. El criterio de valoración principal del ensayo fue la respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT), definida como el nivel de ARN del VHC menor que límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantification*, LLOQ) al cabo de 12 semanas de haber efectuado el trasplante. Los sujetos infectados por el VHC, independientemente del genotipo, con carcinoma hepatocelular (CHC) que reúne los criterios de Milán (definidos como la presencia de un tumor con un diámetro máximo de 5 cm en pacientes con carcinomas hepatocelulares únicos y no más de tres nódulos tumorales, cada uno con un diámetro máximo de 3 cm, en pacientes con tumores múltiples y sin manifestaciones extrahepáticas del cáncer ni evidencia de invasión vascular del tumor) recibieron 400 mg de SOVALDI® y 1000-1200 mg de ribavirina por día en función del peso durante 24-48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que sucediera en primera instancia. Se llevó a cabo un análisis provisional sobre 61 sujetos que recibieron SOVALDI® y ribavirina; 45 sujetos tenían el genotipo 1 del VHC; 44 sujetos tenían un puntaje basal de Child-Pugh-Turcotte (CPT) inferior a 7 y todos los sujetos tenían un puntaje basal no ajustado hasta 14 en el modelo para enfermedad hepática terminal (*model for end-stage liver disease*, MELD). De estos 61 sujetos, 41 sujetos se sometieron a un trasplante de hígado luego de hasta 48 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina; 37 sujetos tenían un nivel de ARN del VHC menor que LLOQ en el momento del trasplante. De los 37 sujetos, la tasa de respuesta virológica posterior al trasplante (RVpT) es del 64 % (23/36) en los 36 sujetos evaluables que alcanzaron el momento de evaluación a las 12 semanas posteriores al trasplante. El perfil de seguridad de SOVALDI® y la ribavirina en los sujetos infectados por el VHC antes del trasplante de hígado fue similar al perfil observado en los sujetos tratados con SOVALDI® y ribavirina en los ensayos clínicos de fase 3.

#### 7.4.8 Pacientes luego de un trasplante de hígado

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

#### 7.4.9 Pacientes con infección por VHC con genotipo 5 o 6

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

## 8 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 8.1 Descripción de ensayos clínicos

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de SOVALDI® en cinco ensayos de fase 3 en los que participaron un total de 1724 sujetos monoinfectados con los genotipos 1 a 6 por el VHC crónica, y en un ensayo de fase 3 realizado en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 con genotipo 1, 2 o 3 de VHC, tal como se resume en Tabla 5...

GADOR S.A.  
 ADELMO F. ABENACAR APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
 GUSTAVO H. OSTUNI APODERADO  
 D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences  
 OLGA NOEMI GRECO DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 3857

GADOR S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO DIRECTORA TÉCNICA

Tabla 5 Ensayos realizados con SOVALDI® con peginterferón alfa y / o ribavirina en sujetos con infección crónica del VHC con genotipo 1, 2, 3, o 4

Ensayo Clínico	Población	Ramas del Estudio (Número de sujetos tratados)
NEUTRINO	Sin Tratamiento (TN) (GT1, 4, 5 o 6)	SOVALDI+Peg-IFN alfa+RBV 12 semanas (327)
FISSION	TN (GT2 o 3)	SOVALDI+RBV 12semanas (256) Peg-IFN alfa+RBV 24 semanas (243)
POSITRON	Sujetos intolerantes, no elegibles o que no requieren interferón (GT2 o 3)	SOVALDI+RBV 12 semanas (207) Placebo 12 semanas (71)
FUSION	Recaídas anteriores a interferón o no respondedores (GT2 o 3)	SOVALDI+RBV 12 semanas (103) SOVALDI+RBV 16 semanas (98)
VALENCE	TN o recaídas anteriores a interferón o no respondedores (GT2 o 3)	SOVALDI+RBV 12 semanas para GT2 (73) SOVALDI+RBV 12 semanas para GT3 (11) SOVALDI+RBV 24 semanas para GT3 (250) Placebo por 12 semanas (85)
PHOTON-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>VHC/VIH-1 co-infectados TN (GT1)</li> <li>VHC/VIH-1 co-infectados TN o recaídas anteriores a interferón o no respondedores (GT2 o 3)</li> </ul>	SOVALDI+RBV 24 semanas para GT1 (114) SOVALDI+RBV 12 semanas para GT2 o 3 TN (68) SOVALDI+RBV 24 semanas para GT2 o 3 recaída anteriores interferón o no respondedores (41)

Los sujetos que participaron en estos ensayos tenían enfermedad hepática compensada, incluida la cirrosis. Se administró SOVALDI® en dosis de 400 mg una vez por día. La dosis de ribavirina (RBV) se determinó en función del peso y fue de 1000-1200 mg por día administrados en dos dosis divididas cuando se utilizó en combinación con SOVALDI®; la dosis de peginterferón alfa 2a, en los casos correspondientes, fue de 180 microgramos por semana. Se estableció una duración fija del tratamiento en cada ensayo y no estuvo orientada según los niveles de ARN del VHC de los sujetos (sin algoritmo orientado por la respuesta). Se midieron los valores de ARN del VHC plasmático durante los ensayos clínicos por medio de la prueba de VHC con COBAS TaqMan (versión 2.0), que se utiliza con el sistema de alta pureza High Pure System. El análisis tenía un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 25 UI por ml. La respuesta virológica sostenida (RVS12) fue el criterio de valoración principal, que se definió como el nivel de ARN del VHC inferior al LLOQ al cabo de 12 semanas después de finalizar el tratamiento.

## 8.2 Ensayos clínicos en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4

Adultos sin tratamiento previo – NEUTRINO (estudio 110)

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENÍACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2957

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2957  
D.N.I. 11.384.997

8974



NEUTRINO fue un ensayo abierto con un solo grupo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI® en combinación con peginterferón alfa 2a y ribavirina en sujetos sin tratamiento previo infectados por el genotipo 1, 4, 5 o 6 del VHC en comparación con el control histórico preespecificado.

Los sujetos tratados (N=327) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 19 a 70); el 64 % de los sujetos era de sexo masculino, el 79 % era de raza blanca, el 17 % era de raza negra, el 14 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 56 kg/m<sup>2</sup>), el 78 % tenía un nivel basal de ARN del VHC superior a 6 log<sub>10</sub> UI por ml, el 17 % tenía cirrosis, el 89 % tenía el genotipo 1 del VHC, el 9 % tenía el genotipo 4 del VHC, y el 2 % tenía el genotipo 5 o 6 del VHC. La Tabla 6 presenta la RVS12 correspondientes al grupo de tratamiento con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina en sujetos con genotipo 1 ó 4 del VHC. Los datos disponibles sobre los sujetos con genotipo 5 ó 6 del VHC tratados con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas eran insuficientes para las recomendaciones de dosis; por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 6 [ver Uso en poblaciones específicas (7.4.9)].

**Tabla 6 Estudio NEUTRINO: RVS12 para sujetos sin tratamiento previo con genotipo 1 o 4 del VHC**

	SOVALDI® + Peg-IFN alfa + RBV por 12 semanas
	N=320
RVS general	90 % (289/320)
Genotipo 1 <sup>a</sup>	90 % (262/292)
Genotipo 1a	92 % (206/225)
Genotipo 1b	83 % (55/66)
Genotipo 4	96 % (27/28)
Resultado en sujetos sin RVS	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/320
Recidiva <sup>b</sup>	9 % (28/319)
Otros <sup>c</sup>	1 % (3/320)

- a. Un sujeto tenía una infección mixta de genotipo 1a/1b.
- b. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- c. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

En la Tabla 7, se presentan RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados.

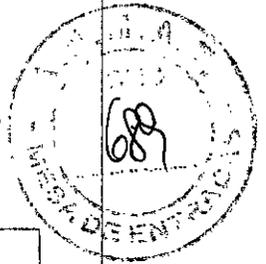
**GADOR S.A.**  
 GUSTAVO F. OSTONI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

**GADOR S.A.**  
 ADELMO F. ABENIÁCAR  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

**GADOR S.A.**  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATI N° 2967

**GADOR S.A.**  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT N° 3957  
 D.N.I. 11.684.097

**Gilead Sciences**



**Tabla 7 Tasas de RVS 12 de subgrupos seleccionados en el estudio NEUTRINO en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4.**

SOVALDI® + Peg-IFN alfa + RBV por 12 semanas	
Cirrosis	
No	93 % (247/267)
Sí	79 % (42/53)
Raza	
Negra	87 % (47/54)
No negra	91 % (242/266)
Múltiples factores basales	
Genotipo 1, fibrosis F3/F4 según Metavir, sin C/C de IL28B, ARN del VHC >800.000 UI/ml	71 % (37/52)

Las tasas de RVS 12 fueron del 99 % (89/90) en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4 y con alelo C/C de IL28B basal y del 87 % (200/230) en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4 y sin alelos C/C de IL28B basal.

Se calcula que la RVS12 en pacientes que previamente tuvieron un fracaso terapéutico con el interferón pegilado y la ribavirina se aproximará a la RVS12 observada en los sujetos del estudio NEUTRINO que tenían múltiples factores basales tradicionalmente asociados con una respuesta más baja al tratamiento basado en interferones (Tabla 7). La tasa de RVS 12 en el ensayo NEUTRINO observada en los sujetos del genotipo 1 sin alelos C/C de IL28B, con un nivel de ARN del VHC mayor que 800.000 UI/ml y fibrosis F3/F4 según Metavir fue del 71 % (37/52).

### 8.3 Ensayos clínicos en sujetos con VHC de genotipo 2 o 3

#### Adultos sin tratamiento previo – FISSION (estudio 1231)

FISSION fue un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con principio activo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina en comparación con 24 semanas de tratamiento con peginterferón alfa 2a y ribavirina en sujetos sin tratamiento previo que tenían el VHC de genotipos 2 y 3. Las dosis de ribavirina utilizadas en el grupo tratado con SOVALDI® + ribavirina y en el grupo tratado con peginterferón alfa 2a + ribavirina fueron de 1000-1200 mg por día en función del peso y 800 mg por día independientemente del peso, respectivamente. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia), el genotipo del VHC (2 frente a 3) y el nivel basal de ARN del VHC (menor que  $6 \log_{10}$  UI/ml vs. al menos  $6 \log_{10}$  UI/ml). Se inscribieron sujetos con VHC de genotipo 2 o 3 en una proporción de aproximadamente 1:3.

Los sujetos tratados (N=499) tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: 19 a 77); el 66 % de los sujetos era de sexo masculino, el 87 % era de raza blanca, el 3 % era de raza negra, el 14 % era de origen hispano o latino, el índice de masa

GADOR S.A.

ADÉLMO F. ABENACASTA, D.N.I. 13.653.713  
APODERADO D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
MAT. N° 9657

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
MAT. N° 9657

8974



corporal medio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 17 a 52 kg/m<sup>2</sup>), el 57 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log<sub>10</sub> UI por ml, el 20 % tenía cirrosis, y el 72 % tenía el genotipo 3 del VHC. La Tabla 9 presenta la RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina y con peginterferón alfa + ribavirina en sujetos con VHC de genotipo 2. RVS12 para sujetos con genotipo 3 tratados con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas fue subóptima; por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8 Estudio FISSION RVS12 en sujetos sin tratamiento previo con genotipo 2 del VHC**

	SOVALDI® + RBV por 12 semanas	Peg-IFN alfa + RBV por 24 semanas
	N=73 <sup>a</sup>	N=67 <sup>a</sup>
RVS 12	95 % (69/73)	78 % (52/67)
Resultado en sujetos sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	(0/73)	4 % (3/67)
Recidiva <sup>b</sup>	5 % (4/73)	15 % (9/62)
Otros <sup>c</sup>	3(0/73)	4% (3/67)

- a. Incluye tres sujetos infectados por el genotipo 2/1 recombinante del VHC.
- b.. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- c. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

En la Tabla 9, se presentan las RVS12 correspondientes a los sujetos infectados con VHC de genotipo 2 con cirrosis en la situación basal.

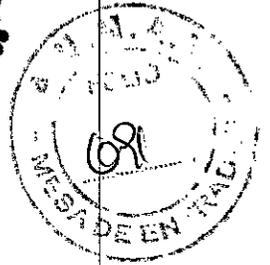
**GADOR S.A.**

*[Signature]*  
**ADELMO F. ABENIACAR**  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

*[Signature]*  
**GADOR S.A.**  
**GUSTAVO H. OSTUNI**  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

*[Signature]*  
**GADOR S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. N° 9957

*[Signature]*  
**GADOR S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. N° 9957  
 D.N.I. 11.024.097



**Tabla 9 Tasas de RVS 12 según la cirrosis en el estudio FISSION en sujetos con VHC de genotipo 2**

	SOVALDI® + RBV 12 semanas	Peg-IFN alfa + RBV 24 semanas
	N=73	N=67
Cirrosis		
No	97 % (59/61)	81 % (44/54)
Si	83 % (10/12)	62 % (8/13)

Adultos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones – POSITRON (estudio 107)

POSITRON fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluaron 12 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina (N=207) en comparación con un placebo (N=71) en sujetos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 3:1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia).

Los sujetos tratados (N=278) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 21 a 75); el 54 % de los sujetos era de sexo masculino, el 91 % era de raza blanca, el 5 % era de raza negra, el 11 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 53 kg/m<sup>2</sup>), el 70 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log<sub>10</sub> UI por ml, el 16 % tenía cirrosis, y el 49 % tenía el genotipo 3 del VHC. Las proporciones de sujetos intolerantes, no elegibles o no dispuestos para el tratamiento con interferones fueron del 9 %, 44 % y 47 %, respectivamente. La mayoría de los sujetos no había recibido tratamiento previo contra el VHC (81 %). La Tabla 11 presenta las RVS 12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina y con placebo en sujetos con VHC de genotipo 2, RVS12 para sujetos con genotipo 3 tratados con SOVALDI + ribavirina por 12 semanas fue subóptima por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 10.

GADOR S.A.  
  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713  
 ADELMO F. ABENJACAF  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 Gilead Sciences  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. Nº 2957

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. Nº 2957

8974



**Tabla 10 Estudio POSITRON: RVS12 en sujetos intolerantes, no elegibles o que no requieren interferón con VHC de genotipo 2**

	SOVALDI® + RBV por 12 semanas	Placebo por 12 semanas
	N= 109	N=34
RSV 12	93 % (101/109)	0/34
Resultado en sujetos sin RVS12		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/109	97 % (33/34)
Recidiva <sup>a</sup>	5 % (5/107)	0/0
Otros <sup>b</sup>	3 % (3/109)	3 % (1/34)

- a. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- b. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

La Tabla 11 presenta el análisis de subgrupos en relación con la cirrosis y la clasificación respecto del tratamiento con interferones en sujetos con VHC de genotipo 2.

**Tabla 11 Tasas de RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados en el estudio POSITRON en sujetos con VHC genotipo 2**

	SOVALDI® + RBV por 12 semanas
	N=109
Cirrosis	
No	92 % (85/92)
Si	94 % (16/17)
Clasificación para los interferones	
No elegible	88 % (36/41)
Intolerante	100 % (9/9)
No dispuesto	95 % (56/59)

**Adultos con tratamiento previo – FUSION (estudio 108)**

FUSION fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluaron 12 o 16 semanas de tratamiento con SOVALDI® y ribavirina en sujetos que no lograron una RVS al recibir un tratamiento previo basado en interferones (sujetos recidivantes y sin respuesta). Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 y se estratificaron según la cirrosis (presencia frente a ausencia) y el genotipo del VHC (2 frente a 3).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECC  
DIRECTORA TÉCNICA  
Gilead Sciences

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECC  
DIRECTORA TÉCNICA

8974



Los sujetos tratados (N=201) tenían una mediana de edad de 56 años (intervalo: 24 a 70); el 70 % de los sujetos era de sexo masculino, el 87 % era de raza blanca, el 3 % era de raza negra, el 9 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 19 a 44 kg/m<sup>2</sup>), el 73 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 log<sub>10</sub> UI por ml, el 34 % tenía cirrosis, el 63 % tenía el genotipo 3 del VHC, y el 75 % había tenido una recidiva previamente. La Tabla 12 presenta las RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas en sujetos con VHC con genotipo 2. El tratamiento de 16 semanas en sujetos con VHC con genotipo 2 no ha demostrado aumentar la RVS12 observado con 12 semanas de tratamiento. RVS12 para sujetos con genotipo 3 tratados con SOVALDI® + ribavirina durante 12 ó 16 semanas fue subóptima; por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 12.

**Tabla 12 Estudio FUSION RVS12 en sujetos con recaídas previamente tratados con interferón y no respondedores con VHC de genotipo 2**

	SOVALDI® + RBV 12 semanas
	N= 39 <sup>a</sup>
RVS12	82 % (32/39)
Resultado en sujetos sin RVS12	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/39
Recidiva <sup>b</sup>	18 % (7/39)
Otros <sup>c</sup>	(0/39)

- a. Incluye tres sujetos infectados por el genotipo 2/1 recombinante del VHC.
- b. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- c. "Otros" incluye a los sujetos que no lograron una RVS y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

La Tabla 13 presenta el análisis de subgrupos en relación con la cirrosis y la respuesta al tratamiento previo contra el VHC en sujetos con VHC de genotipo 2.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. JUSTINI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

Gilead Sciences



**Tabla 14 Estudio VALENCE<sup>a</sup>: RVS12 en sujetos con VHC de genotipo 2 ó 3 que fueron tratados previamente o que no alcanzaron RVS12 con el tratamiento previo basado en interferón**

	Genotipo 2 SOVALDI <sup>®</sup> + RBV 12 semanas	Genotipo 3 SOVALDI <sup>®</sup> + RBV 24 semanas
	N=73	N=250
RVS general	93 % (68/73)	84 % (210/250)
Resultado en sujetos sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0 % (0/73)	<1 % (1/250)
Recidiva <sup>b</sup>	7 % (5/73)	14 % (34/249)
Sin tratamiento previo	3 % (1/32)	5 % (5/105)
Con tratamiento previo	10 % (4/41)	20 % (29/144)
Otros <sup>c</sup>	0 % (0/73)	2 % (5/250)

- a. No se incluyeron los sujetos que recibieron placebo (N=85), dado que ninguno logró una RVS12.
- b. El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- c. "Otros" incluye a sujetos que no alcanzaron una RVS12 y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

La Tabla 15 presenta el análisis de subgrupos por genotipo en relación con la cirrosis y la experiencia de tratamientos previos contra el VHC.

**Tabla 15 Tasas de RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados por genotipo en el estudio VALENCE en sujetos con VHC de genotipo 2 o 3.**

	Genotipo 2 SOVALDI <sup>®</sup> + RBV 12 semanas	Genotipo 3 SOVALDI <sup>®</sup> + RBV 24 semanas
	N=73	N=250
Sin tratamiento previo	97 % (31/32)	93 % (98/105)
Sin cirrosis	97 % (29/30)	93 % (86/92)
Con cirrosis	100 % (2/2)	92 % (12/13)
Con tratamiento previo	90 % (37/41)	77 % (112/145)
Sin cirrosis	91 % (30/33)	85 % (85/100)
Con cirrosis	88 % (7/8)	60 % (27/45)

**8.4 Ensayos clínicos en sujetos coinfectados por el VHC y el VIH-1**

Se estudió el efecto de SOVALDI<sup>®</sup> en un ensayo clínico abierto (estudio PHOTON-1), en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia de 12 o 24 semanas de tratamiento con SOVALDI<sup>®</sup> y ribavirina en sujetos con hepatitis C crónica de genotipo 1, 2 o 3 coinfectados por el VIH-1. Los sujetos con los genotipos 2 y 3 estaban constituidos por sujetos con o sin tratamiento previo contra el VHC,

GADOR S.A.  
 GUSTAVO R. OSTUNI  
 APODERADO  
 ADELMO F. ABENÍMAC/13.653.713  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094 088

GADOR S.A.  
 Gilead Sciences  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. Nº 9957

GADOR S.A.  
 OLGA NOEMI GRECO  
 D. N. I. 4.094 088

mientras que todos los sujetos con el genotipo 1 no habían recibido tratamiento previo. Los sujetos recibieron 400 mg de SOVALDI® y ribavirina en función del peso (1000 mg para los sujetos que pesaban menor que 75 kg o 1200 mg para los sujetos que pesaban al menos 75 kg) una vez por día durante 12 o 24 semanas según el genotipo y los antecedentes de tratamiento previo. Los sujetos no recibían tratamiento antirretroviral y tenían un recuento de linfocitos CD4+ mayor que 500 células/mm<sup>3</sup>, o bien, tenían una supresión virológica del VIH-1 y un recuento de linfocitos CD4+ mayor que 200 células/mm<sup>3</sup>. Se encuentran disponibles los datos de eficacia obtenidos hasta las 12 semanas posteriores al tratamiento correspondientes a 210 sujetos (ver la Tabla 16).

**Tabla 16 Estudio PHOTON-1<sup>a</sup>: RSV12 en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con VHC de genotipo 1, 2, o 3.**

	Genotipo 1 del VHC	Genotipo 2 del VHC	Genotipo 3 del VHC
	SOVALDI® + RBV 24 semanas STP (N=114)	SOVALDI® + RBV 12 semanas STP (N=26)	SOVALDI® + RBV 24 semanas CTP (N=13)
Total	76 % (87/114)	88 % (23/26)	92 % (12/13)
Resultado en sujetos sin RVS12			
Fracaso virológico durante el tratamiento	1 % (1/114)	4 % (1/26)	0/13
Recidiva <sup>b</sup>	22 % (25/113)	0/25	8 % (1/13)
Otros <sup>c</sup>	1 % (1/114)	8 % (2/26)	0/13

STP = sin tratamiento previo; CTP = con tratamiento previo.

- Los sujetos con VHC de genotipo 2 tratados con SOVALDI® + RBV durante 24 semanas (N=15) y los sujetos con VHC de genotipo 3 tratados con SOVALDI® + RBV durante 12 semanas (N=42) no se incluyen en la tabla.
- El denominador para la recidiva es la cantidad de sujetos con ARN del VHC <LLOQ en su última evaluación durante el tratamiento.
- "Otros" incluye a sujetos que no alcanzaron una RVS12 y que tampoco reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos durante el seguimiento).

En los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC, la tasa de RVS12 fue del 82 % (74/90) en los sujetos infectados por el genotipo 1a y del 54 % (13/24) en los sujetos infectados por el genotipo 1b, y la recidiva representó la mayoría de los fracasos terapéuticos. Las tasas de RVS12 en los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC fueron del 80 % (24/30) en sujetos con alelo C/C de IL28B basal y del 75 % (62/83) en sujetos sin alelos C/C de IL28B basal.

Entre los 223 sujetos con VHC coinfectados por el VIH-1, el porcentaje de linfocitos CD4+ no se modificó durante el tratamiento. Se observaron disminuciones de 85 células/mm<sup>3</sup> y 84 células/mm<sup>3</sup> en la mediana del recuento de linfocitos CD4+ al finalizar el tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 o 24 semanas, respectivamente. Se produjo un rebote del VIH-1 durante el tratamiento con SOVALDI® + ribavirina en 2 sujetos (0,9 %) que recibían tratamiento antirretroviral.

GADOR S.A.  
GADOR S.A. SUTUM  
BOGOTÁ  
TEL: +57 13 653.713  
ADELMO F. ABENIA CAF  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A. GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11 384 097  
Gilead Sciences



## 9 REACCIONES ADVERSAS

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

- Bradicardia sintomática seria cuando se coadministra con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el VHC [ver Advertencias y precauciones (7.1.1)].

### 9.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cuando SOVALDI<sup>®</sup> se administra con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información de prescripción correspondiente para una descripción de las reacciones adversas asociadas a su uso.

La evaluación de la seguridad de SOVALDI<sup>®</sup> se basó en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron:

- 650 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI<sup>®</sup> + ribavirina (RBV) durante 12 semanas,
- 98 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI<sup>®</sup> + ribavirina durante 16 semanas,
- 250 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI<sup>®</sup> + ribavirina durante 24 semanas,
- 327 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI<sup>®</sup> + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas,
- 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y
- 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas. [ver Estudios Clínicos (8)].

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI<sup>®</sup> + ribavirina durante 12 semanas, menor que el 1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI<sup>®</sup> + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron SOVALDI<sup>®</sup> + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

En la Tabla 17, se indican los eventos adversos observados en al menos el 15 % de los sujetos en los ensayos clínicos de fase 3, descritos anteriormente. Se ha confeccionado una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAQAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.096

GADOR S.A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA

Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para la politerapia con SOVALDI® + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para la politerapia con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

**Tabla 17 Eventos adversos (todos los grados y sin tener en cuenta la causalidad) informados en ≥15 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento con VHC**

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas N=71	SOVALDI® + RBV <sup>a</sup> 12 semanas N=650	SOVALDI® + RBV <sup>a</sup> 24 semanas N=250	Peg-IFN alfa + RBV <sup>b</sup> 24 semanas N=243	SOVALDI® + Peg-IFN alfa + RBV <sup>a</sup> 12 semanas N=327
Fatiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
Dolor de cabeza	20 %	24 %	30 %	44 %	36 %
Náuseas	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 %
Erupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
Disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
Escalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
Enfermedad pseudogripal	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 %

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del 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.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 17 se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían SOVALDI®.

**Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menor que el 1 %):** Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos que el 1 % de los sujetos que recibieron SOVALDI® bajo un régimen combinado en

GADOR S.A.

GADOR S.A.

GADOR S.A.

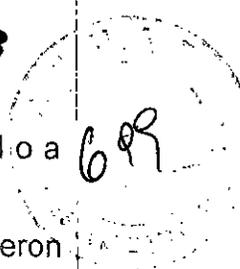
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.080

D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 0957

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
D.N.I. 11.994.087



cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

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

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

Anomalías de laboratorio:

En la Tabla 18, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se ha confeccionado una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

**Tabla 18 Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados**

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas N=71	SOVALDI® + RBV <sup>a</sup> 12 semanas N=647	SOVALDI® + RBV <sup>a</sup> 24 semanas N=250	Peg-IFN + RBV <sup>b</sup> 24 semanas N=242	SOVALDI® + Peg-IFN + RBV <sup>a</sup> 12 semanas N=327
Hemoglobina (g/dl)					
<10	0	8 %	6 %	14 %	23 %
<8,5	0	1 %	<1 %	2 %	2 %
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /l)					
≥0,5 - <0,75	1 %	<1 %	0	12 %	15 %
<0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)					
≥25 - <50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %
<25	0	0	0	0	0

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del 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.

Elevaciones de bilirrubina

No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, SOVALDI® + ribavirina por 12 semanas y SOVALDI® + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIÁCAR  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
  
 Gilead Sciences  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 2257

GADOR S.A.  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 2257

8974



elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa

La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos que el 1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y SOVALDI® + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasa

Se observó una elevación asintomática de lipasa en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en menos que el 1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, SOVALDI® + ribavirina por 12 semanas, SOVALDI® + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Pacientes Co-infectados con VHC / VIH-1

SOVALDI® usado en combinación con ribavirina fue evaluado en 223 sujetos co infectados con VHC/VIH-1 [ver Estudios clínicos (8)]. El perfil de seguridad en sujetos co infectados con VHC/VIH-1 fue similar a la observada en sujetos mono-infectados por el VHC. Se observó aumento de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (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 2 (1,5%) 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 SOVALDI® + ribavirina en ensayos de fase 3.

9.2 Experiencia durante la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de SOVALDI® después de su aprobación. Las reacciones que se presentan durante la comercialización son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado; por lo tanto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos

Se ha informado la presentación de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona e inician tratamiento con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa contra el VHC [ver Advertencias y precauciones (7.1.1), Interacciones medicamentosas (7.2)].

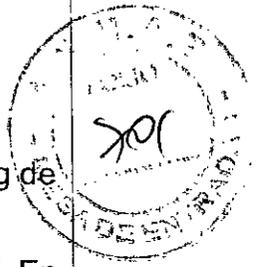
10 SOBREDOSIS

La dosis más alta de sofosbuvir que se ha documentado consistió en una dosis única de 1200 mg de sofosbuvir (tres veces la dosis recomendada) administrada a 59 sujetos sanos. En ese ensayo, no se observaron efectos no deseados con este nivel de dosis, y los eventos adversos tuvieron una frecuencia e intensidad similares

GADOR S.A.   
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.   
GILEAD SCIENCES  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 2957  
D.N.I. 11.364.697

8974



a los eventos informados en los grupos de tratamiento con placebo y con 400 mg de sofosbuvir. No se conocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de ningún antídoto específico para la sobredosis con SOVALDI®. En caso de sobredosis, debe monitorearse al paciente para detectar cualquier evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con SOVALDI® consiste en medidas generales complementarias, que incluyen monitorear los signos vitales y también observar el estado clínico del paciente. Con una sesión de hemodiálisis de 4 horas, se elimina el 18 % de la dosis administrada.

*"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

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

***Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".***

### 11 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos recubiertos de SOVALDI® son de color amarillo, contienen 400 mg de sofosbuvir, y presentan grabado en bajorrelieve la inscripción "GSI" sobre un lado y "7977" sobre el otro. Cada frasco contiene 28 comprimidos recubiertos, gel de sílice desecante y un rollo de fibra de poliéster, y está cerrado con una tapa a prueba de niños.

Debe conservarse a temperatura ambiente, por debajo de los 30 °C

- Se debe suministrar únicamente en su envase original.
- No debe usarse si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

***"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".***

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc.

EE.UU. Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

AS  
**GADOR S.A.**  
**GADOR S.A.**  
**ADELMO F. ABENIACAP**  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

**GADOR S.A.**  
**ADRIAN H. OSTUNI**  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

**GADOR S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
**Gilead Sciences**

**GADOR S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 8957  
 D.N.I. 4.094.087

8974



SOVALDI® (sofosbuvir 400 mg) y HARVONI® (ledipasvir 90 mg - sofosbuvir 400 mg) son una marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o sus compañías relacionadas, en los Estados Unidos y otros países. ATRIPLA® (Efavirenz 600 mg- Emtricitabina 200 mg - Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg) es una marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

©2015 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-AUG15-US-AUG15

Fecha de última revisión   /  /  

*[Handwritten Signature]*  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTINI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

*[Handwritten Signature]*  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9987  
D.N.I. 11.384.097

*[Handwritten Signature]*  
GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

*[Handwritten Signature]*  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9987

*[Handwritten mark]*  
*AS*

8974



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**SOVALDI®**  
**SOFOSBUVIR 400 mg**  
comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de **SOVALDI®** contiene:

Sofosbuvir .....400

mg,

Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II amarillo

85F92259\* .....c.s.

*\*Contiene alcohol polivinilico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.*

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a tomar **SOVALDI®** y cada vez que reponga el medicamento. Podría haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

**SOVALDI®** se utiliza en combinación con otros medicamentos antivirales. Cuando tome **SOVALDI®** con ribavirina o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, también debe leer las guías de esos medicamentos.

La información consignada en este folleto de Información para el paciente trata sobre el uso de **SOVALDI®** con ribavirina y en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

**¿Qué es SOVALDI®?**

- **SOVALDI®** es un medicamento de venta con receta que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar la infección crónica (que dura mucho tiempo) del virus de la hepatitis C de genotipo 1, 2, 3, 4 en adultos.

No se sabe si **SOVALDI®** es seguro y eficaz en niños menores de 18 años de edad.

**¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar SOVALDI®?**

**Antes de tomar SOVALDI®, informe a su médico si usted:**

**GADOR S.A.**  
  
**ADELMO F. ABENIACA**  
 APODERADO  
 D.N.I. 4.094.086

**GADOR S.A.**  
  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. N° 9307  
 D.N.I. 11.384.097

**Gilead Sciences**  
**GADOR S.A.**  
 DIRECTORA TECNICA  
 MAT. N° 9307

**GADOR S.A.**  
  
 D.N.I. 13.853.713

8974



- Tiene problemas hepáticos aparte de la infección por hepatitis C.
- Se ha sometido a un trasplante de hígado.
- Tiene problemas renales graves o recibe diálisis.
- Tiene VIH.
- Tiene cualquier otra afección médica.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Al tomar SOVALDI en combinación con ribavirina, también debe leer la guía del medicamento ribavirina para obtener información importante sobre el embarazo.

Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si SOVALDI® pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor forma de amamantar a su bebe si decide tomar SOVALDI®.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que utiliza**, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Los demás medicamentos pueden afectar la manera en que actúa SOVALDI®.

No debe tomar SOVALDI si también está tomando otros medicamentos que contienen sofosbuvir .

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

- amiodarona
- carbamazepina
- oxcarbazepina
- fenitoína
- fenobarbital
- rifabutina
- rifampicina
- rifapentina
- hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) o un producto que contenga hierba de san Juan
- tipranavir

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

**¿Cómo debo tomar SOVALDI®?**

- Tome 1 comprimido de SOVALDI® 1 vez por día solamente, con o sin alimentos.

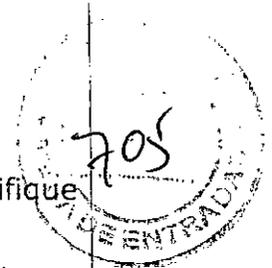
GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.  
GUSTAVO ELIZABETH  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2657

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.014.007

8974



- Tome SOVALDI® exactamente como se lo indique su médico. No modifique su dosis, a menos que se lo indique su médico.
- No interrumpa el uso de SOVALDI® sin antes hablar con su médico. Si cree que existe un motivo para interrumpir el uso de SOVALDI®, hable con su médico antes de hacerlo.
- Si olvida una dosis de SOVALDI®, tome la dosis omitida en cuanto lo recuerde ese mismo día. No tome más de 1 comprimido (400 mg) de SOVALDI® en un mismo día. Tome la próxima dosis de SOVALDI® en su horario habitual al día siguiente.
- Si toma una cantidad excesiva de SOVALDI®, inmediatamente llame a su médico o diríjase 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 PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

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

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".**

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SOVALDI®?

Los efectos secundarios más comunes de SOVALDI® al utilizarlo en combinación con ribavirina incluyen:

- cansancio
- dolor de cabeza

Los efectos secundarios más comunes de SOVALDI® al utilizarlo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina incluyen:

- cansancio
- dolor de cabeza
- náuseas
- dificultad para dormir
- recuento bajo de glóbulos rojos

Informe a su médico si presenta algún efecto secundario que le provoca molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SOVALDI®. Para obtener más información, consulte a su médico o al farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional acerca de los efectos secundarios.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia

GADOR S.A.

ADÉLMO F. ABENIACAF  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OSBERVALDO  
D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences

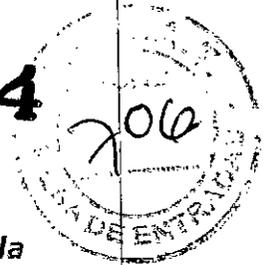
OLGA NGEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957

GADOR S.A.

OLGA NGEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA

35

8974



GADOR S.A, teléfono +54 (11) 4858-9000 (interno 229) o a farmacovigilancia@gador.com.ar.

**"Ante cualquier inconveniente con el producto usted 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 al 0800-333-1234"**

### ¿Cómo debo conservar SOVALDI®?

- Conserve SOVALDI® a temperatura ambiente inferior a 30 °C.
- Mantenga SOVALDI® en su envase original.
- No use SOVALDI® si falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.

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

### Información general sobre el uso seguro y eficaz de SOVALDI®

No se sabe si el tratamiento con SOVALDI® evitará que contagie el virus de la hepatitis C a otras personas durante el tratamiento. Hable con su médico acerca de las maneras de evitar el contagio de la hepatitis C.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en un folleto de Información para el paciente. No utilice SOVALDI® para tratar una afección para la cual no se ha recetado. No administre SOVALDI® a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted; podría ser perjudicial para ellos.

Si desea obtener más información sobre SOVALDI®, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o al farmacéutico que le proporcionen la información sobre SOVALDI® redactada para profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los ingredientes de SOVALDI®?

**Principio activo:** sofosbuvir.

**Ingredientes inactivos:** dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol y celulosa microcristalina.

El recubrimiento del comprimido (Opadry II amarillo 85F92259) contiene: alcohol polivinílico, polietilenglicol/macrogol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Publicado: Agosto de 2015

**"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".**

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIAC  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.087

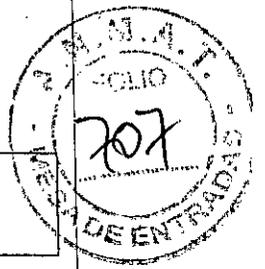
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 2857

Gilead Sciences

OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA

36

8974



**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Elaborado en Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. EE.UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

SOVALDI® (sofosbuvir 400 mg) y HARVONI® (ledipasvir 90 mg - sofosbuvir 400 mg) son marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o sus compañías relacionadas, en los Estados Unidos y otros países. ATRIPLA® (Efavirenz 600 mg- Emtricitabina 200 mg - Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg) es una marca comercial de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

©2015 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-AUG15-US-AUG15

Fecha de última revisión \_\_\_/\_\_\_

**GADOR S.A.**

*Abeniagar*  
ADELMO F. ABENIAGAR  
APODERADO  
D.N.I. 4.094.086

*Ostuni*  
**GADOR S.A.**  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

*Greco*  
**GADOR S.A.**  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957  
D.N.I. 11.384.097

**Gilead Sciences**



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010437-14-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **8974**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 por GILEAD SCIENCES INC representada en el país por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SOVALDI

Nombre/s genérico/s: SOFOSBUVIR

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores:

A) País de Procedencia: USA

País de Origen: CANADÁ.

Elaboradores:

JS



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ.

ELABORADORES ALTERNATIVOS (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO): Gilead Sciences Inc, 650 Cliffside Drive. San Dimas, California, USA y AndersonBrecon Inc, 4545 Assembly Drive. Rockford, Illinois, USA.

ELABORADOR ALTERNATIVO (SÓLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO): Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA.

B) País de Procedencia: CANADÁ

País de Origen: CANADÁ

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ.

ELABORADOR ALTERNATIVO (SOLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO): Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA. A fojas 486 autoriza al elaborador Patheon Inc, 2100 Syntex



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ, a exportar la especialidad medicinal a la Argentina.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: DARWIN 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SOVALDI.

Clasificación ATC: J05AX15.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) DE GENOTIPO 1, 2, 3 O 4, COMO UN COMPONENTE DE UN RÉGIMEN DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL COMBINADO.

Concentración/es: 400 mg de SOFOSBUVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: SOFOSBUVIR 400 mg.



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 18 mg, CROSCARMELOSA SÓDICA 60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 356 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg, MANITOL 360 mg, OPADRY II AMARILLO 85 F92259 36 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO BLANCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA, GEL DE SÍLICE DESECANTE Y UN ROLLO DE FIBRA DE POLIÉSTER.

Presentación: FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: CANADÁ

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS, CANADÁ.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores:



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

A) País de Procedencia: USA

País de Origen: CANADÁ.

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ.

ELABORADORES ALTERNATIVOS (ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO): Gilead Sciences Inc, 650 Cliffside Drive. San Dimas, California, USA y AndersonBrecon Inc, 4545 Assembly Drive. Rockford, Illinois, USA.

ELABORADOR ALTERNATIVO (SÓLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO): Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA.

B) País de Procedencia: CANADÁ

País de Origen: CANADÁ

Elaboradores:

ELABORACIÓN TOTAL: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ELABORADOR ALTERNATIVO (SOLO ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO):

Gador SA, Darwin 429, CABA, ARGENTINA.

Titular de Comercialización en USA: Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA. A fojas 486 autoriza al elaborador Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N7K9, CANADÁ, a exportar la especialidad medicinal a la Argentina.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a GILEAD SCIENCES INC representada en el país por GADOR S.A. el Certificado N° 57812, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 30 OCT. 2015 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **8974**

mb

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.