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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-9035-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Septiembre de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-004260-18-0

---

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004260-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SOVALDI / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SOFOSBUVIR 400 mg; aprobada por Certificado Nº 57.812.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SOVALDI / SOFOSBUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS, SOFOSBUVIR 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-31611673-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.812, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004260-18-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.04 14:59:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.04 14:59:31 -03'00'

# PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria canadiense

## 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.*

## 1 ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa; código ATC: J05AP08

## 2 INDICACIONES Y USO

Pacientes adultos:

SOVALDI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), como un componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado *[ver Posología y Administracion (4) y Estudios clínicos (8)]*.

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

Pacientes pediátricos:

SOVALDI® está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 2 o 3 en pacientes de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg, sin cirrosis o con cirrosis compensada para el uso en

Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica

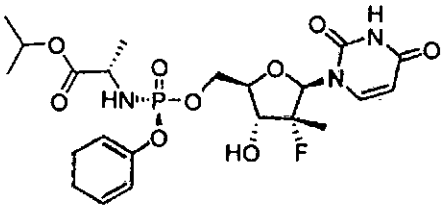
combinación con ribavirina *[ver Posología y Administracion (4.3) y Estudios clínicos (8.5)]*.

## 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*)-(((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-(fenoxi)fosforilamino)propanoato. Su fórmula molecular es $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$, y su peso molecular es 529,45. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El sofosbuvir es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino que tiene una solubilidad ≥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® 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

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica

2

dosis tres veces mayor que la dosis máxima recomendada, SOVALDI® 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®, 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 $ABC_{0-24}$ 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 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-[$^{14}$C] en sujetos sanos, la relación sangre:plasma de la radiactividad-$^{14}$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 fosforamidato 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 nucleósídico 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-[$^{14}$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-[$^{14}$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.

*Poblaciones específicas*

Raza

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

La farmacocinética de sofosbuvir y GS-331007 fueron determinadas en 50 sujetos pediátricos de 12 o más años de edad, infectados con VHC genotipos 2 o 3, que recibieron una dosis diaria de SOVALDI® (sofosbuvir 400 mg). Las propiedades farmacocinéticas de sofosbuvir y GS-331007 en sujetos pediátricos de 12 o más años de edad son provistos en la Tabla 1. Las exposiciones en sujetos pediátricos fueron similares a aquellas observadas en adultos.

**Tabla 1 Propiedades Farmacocinéticas de SOVALDI® en sujetos pediátricos infectados por VHC de 12 o más años de edad[a]**

| Media Geométrica | Sofosbuvir[b] | GS-331007[b] |
|---|---|---|
| $ABC_{tau}$ (ng•hr/mL) | 1060 | 7570 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 472 | 572 |

a. Parametros derivados de la población farmacocinética

Gustavo H. Catuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Director Técnico
Mat. 14.267

IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

b. Sofosbuvir N=28; GS-331007 N=50

No se ha establecido la farmacocinética del sofosbuvir en pacientes pediátricos menores a 12 años de edad *[ver Uso en poblaciones específicas (7.4.4)]*.

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 (7.4.5)]*.

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 entre50 y menor que 80 ml/min/1,73 $m^2$), moderada (TFGe entre 30 y menor que 50 ml/min/1,73 $m^2$) y grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 $m^2$), 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 $m^2$), el $ABC_{0\text{-}inf}$ del sofosbuvir fue un 61 %, 107 % y 171 % más alta en los casos de disfunción renal leve, moderada y grave, mientras que el $ABC_{0\text{-}inf}$ 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 $ABC_{0\text{-}inf}$ 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 (4.6) y Uso en poblaciones específicas (7.4.6)]*.

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 $ABC_{0\text{-}24}$ del sofosbuvir fue un 126 % y 143 % más alta en los casos de disfunción hepática moderada y grave, mientras que el $ABC_{0\text{-}24}$ 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 (7.4.7)]*.

Apoderado
DNI 13.533.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 13...

**Gilead Sciences**

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 (7.1.3) 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 2, se muestran los efectos de los fármacos coadministrados en la exposición al sofosbuvir y al GS-331007. En la Tabla 3, se muestran los efectos del sofosbuvir en la exposición a los fármacos coadministrados *[ver Interacciones medicamentosas (7.2)]*.

Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 5957

**Tabla 2** **Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del sofosbuvir y del metabolito predominante en circulación GS-331007 en presencia del fármaco coadministrado[a]**

| 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 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{máx}$ | ABC | $C_{min}$ |
| 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[c] | 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[c] | 200 una vez por día | | | | | | |
| Tenofovir disoproxil fumarato[c] | 300 una vez por día | | | GS-331007 | 0,77 (0,70; 0,84) | 0,84 (0,76; 0,92) | NA |
| Metadona | 30 a 130 una vez por día | 400 una vez por día | 14 | sofosbuvir | 0,95[b] (0,68; 1,33) | 1,30[b] (1,00; 1,69) | NA |
| | | | | GS-331007 | 0,73[b] (0,65; 0,83) | 1,04[b] (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.
Farm. Osmi
Apoderado
D.N.I. 13.653.7

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 5957

**Gilead Sciences**

**Tabla 3** **Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia del sofosbuvir[a]**

| 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{máx}$ | ABC | $C_{mín}$ |
| 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[b] | 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 $CE_{50}$ del sofosbuvir frente a los replicones quiméricos que codifican las secuencias de la NS5B obtenidos de aislamientos clínicos fue de 0,062 micromolarpara 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 $CE_{50}$ 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

Gadot S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gadot S.A.
Olga N. Cruz
Directora Técnica
Mat. Nº 6577

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 %.

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 Pruebas previas al inicio de la terapia

Antes de iniciar el tratamiento de VHC con SOVALDI® examinar a todos los pacientes para detectar la evidencia de infección actual o previa por VHB midiendo el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo de base de hepatitis B (anti-HBc) *[Ver Advertencias y precauciones (7.1.1)]*.

### 4.2 Dosis recomendada en adultos

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 4, se indica el régimen de tratamiento recomendado y la duración de la terapia combinada con SOVALDI®.

Gadar S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gadar S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 2357

Para pacientes co-infectados VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla 4. Remitirse a *Interacciones medicamentosas (7.2)* para recomendaciones de dosis de drogas antivirales VIH-1 de uso concomitante.

**Tabla 4 Régimen de tratamiento recomendado y duración en pacientes adultos con genotipo 1, 2, 3 o 4 del VHC**

| | Población de pacientes | Régimen de Tratamiento y Duración |
|---|---|---|
| Genotipo 1 o 4 | Sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) | SOVALDI® + peginterferón alfa[a] + ribavirina[b] 12 semanas |
| Genotipo 2 | Sin tratamiento previo y experimentados[c] sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) | SOVALDI® + ribavirina[b] 12 semanas |
| Genotipo 3 | Sin tratamiento previo y experimentados[c] sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) | SOVALDI® + ribavirina[b] 24 semanas |

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

b. La dosis de ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (ClCr ≤50 ml/min) requieren una reducción de la dosis de ribavirina; consulte la ficha técnica de la ribavirina.

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

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

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)]*.

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

La dosis recomendada de SOVALDI® en pacientes pediátricos de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg es un comprimido de 400 mg administrado por vía oral, una vez al día con o sin alimentos en combinación con ribavirina *[ver Farmacología Clínica (3.2) y Estudios Clínicos (8)]*.

Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Checo
Directora Técnica
Mat. N° 6071

El régimen de tratamiento recomendado y duración para la terapia combinada con SOVALDI® es provisto en la Tabla 5. La Tabla 6 provee la dosis basada en el peso de ribavirina cuando se usa en combinación con SOVALDI® para pacientes pediátricos. Para pacientes con coinfección VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosis en Tabla 5 y Tabla 6. Referirse a *Interacciones Medicamentosas (7.2)* por recomendaciones de dosis con drogas antivirales para el VIH-1 concomitantes.

**Tabla 5 Régimen de tratamiento recomendado y duración en pacientes pediátricos de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg**

| | Población de pacientes | Régimen de Tratamiento y Duración |
|---|---|---|
| Genotipo 2 | Sin tratamiento previo y experimentados[c] sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) | SOVALDI® + ribavirina[b] 12 semanas |
| Genotipo 3 | Sin tratamiento previo y experimentados[c] sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) | SOVALDI® + ribavirina[b] 24 semanas |

a. Pacientes experimentados de tratamiento que hayan fallado a un régimen basado en Interferón con o sin ribavirina.

b. Ver Tabla 6 para recomendaciones de dosis basadas en el peso.

**Tabla 6 Dosis recomendada de ribavirina en terapia combinada con SOVALDI® para pacientes pediátricos de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg**

| Peso corporal kg | Dosis diaria de Ribavirina[a] |
|---|---|
| Menos que 47 | 15 mg/kg/día |
| 47–49 | 600 mg/día |
| 50–65 | 800 mg/día |
| 66–80 | 1000 mg/día |
| Mayor que 80 | 1200 mg/día |

a. La dosis diaria de ribavirina está basada en el peso y se administra oralmente en dos dosis divididas con comida.

## 4.4 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.

Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 6857

### 4.5 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®.

### 4.6 Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] menor que 30 ml/min/1,73 $m^2$) 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 (7.4.6) 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.

## 7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 7.1 GENERALES

#### 7.1.1 Riesgo de reactivación del virus de Hepatitis B en pacientes coinfectadoscon VHC y VHB

La reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) ha sido reportada en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o han completado el tratamiento con antivirales de acción directa de VHC y que no estaban recibiendo terapia antiviral para VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Los casos han sido reportados en pacientes con HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección resuelta de VHB (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo). También se ha reportado reactivación de VHB en pacientes que están recibiendo ciertos agentes inmunosupresores o quimioterápicos; el riesgo de reactivación del VHB asociado con el tratamiento con antivirales de acción directa para el VHC puede verse aumentado en esos pacientes.

La reactivación del VHB se caracteriza por un abrupto incremento de la replicación Del VHB manifestándose como un rápido incremento del nivel sérico del ADN del VHB. En pacientes con infección del VHB resuelta puede ocurrir la reaparición de HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede ir acompañada de hepatitis, en ese caso, pueden ocurrir aumentos en los niveles de aminotransferasas, y en casos severos,

pueden ocurrir aumento en los niveles de bilirrubina, falla hepática y muerte.

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

Inicie el manejo apropiado del paciente con infección por VHB según se indica clínicamente.

### 7.1.2 Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona

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 un régimen que contenga sofosbuvir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que tomaba amiodarona y a quien le fue coadministrado un régimen 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® 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® 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)]*.

### 7.1.3 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 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)]*.

### 7.1.4 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®.

## 7.2 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 (7.1.3)]*.

La información sobre las posibles interacciones medicamentosas con SOVALDI® se resumen en la Tabla 7. La tabla no es una lista exclusiva *[ver Advertencias y precauciones (7.1.2 y 7.1.3) y Farmacología clínica (3.2.3)]*.

Las fluctuaciones en los valores de INR pueden ocurrir en pacientes que reciben warfarina concomitante con el tratamiento de VHC, incluido el tratamiento con SOVALDI®. Se recomienda una monitorización frecuente de los valores de INR durante el tratamiento y el seguimiento pos tratamiento.

A. Colardo
D.N.I. 13.833.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 5957

**Tabla 7** **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[a]**

| Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco | Efecto en la concentración[b] | Comentario clínico |
|---|---|---|
| **Antiarrítmicos:** amiodarona | Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir | La coadministración de amiodarona con un régimen que contenga sofosbuvir puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI® en combinación con otro antiviral de acción directa. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco *[ver Advertencias y precauciones (7.1.1), Reacciones adversas (9.2)]*. |
| **Anticonvulsivos:** carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina | ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 | Se prevé que la coadministración de SOVALDI® con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración. |
| **Antimicobacterianos:** rifabutina rifampicina rifapentina | ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 | Se prevé que la coadministración de SOVALDI® con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. No se recomienda la coadministración. La coadministración de SOVALDI® con rifampicina, un inductor de la gp-P intestinal, no se recomienda *[ver Advertencias y precauciones (7.1.3)]*. |
| **Suplementos herbarios:** Hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) | ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 | La coadministración de SOVALDI® con hierba de San Juan, un inductor de la gp-P intestinal, no se recomienda *[ver Advertencias y precauciones (7.1.3)]*. |
| **Inhibidores de la proteasa del VIH:** tipranavir/ritonavir | ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007 | Se prevé que la coadministración de SOVALDI® con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI®. 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 7, se evaluaron las interacciones entre SOVALDI® 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.

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 6957



IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

## 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 (en ratones macho y hembra, respectivamente) y 13 y 17 veces (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 alfa para obtener información sobre el deterioro de la fertilidad. El sofosbuvir no tuvo efectos en la viabilidad embriofetal ni en la fertilidad cuando se evaluó en ratas. Con la dosis más alta evaluada, la exposición ABC al metabolito predominante en circulación GS-331007 fue aproximadamente 8 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica recomendada.

## 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.4.1 Embarazo

Resúmen del riesgo

Si SOVALDI® se administra con ribavirina o peginterferón alfa 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 alfa para obtener más información sobre los riesgos asociados del uso durante el embarazo de ribavirina y peginterferón alfa.

No hay disponible datos adecuados en humanos para establecer si SOVALDI® posee o no un riesgo para el embarazo. En estudios de reproducción animal, ninguna evidencia de resultados adversos en el desarrollo fue observada con sofosbuvir a exposiciones mayores que aquellas en humanos a la dosis humana recomendada (DHR) *[ver Datos]*.

Apoderado
O.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N Greco
Director Técnico
Mat. N° 6067

Durante la organogénesis en la rata y el conejo, las exposiciones sistémicas (ABC) al metabolito circulante predominante de sofosbuvir (GS-331007) fueron ≥5 (ratas) y 12 (conejos) veces la exposición en humanos a la DHR. En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, la exposición sistémica materna (ABC) a GS-331007 fue ≥6 veces la exposición en humanos a la DHR.

El riesgo de fondo de defectos mayores al nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos mayores al nacimiento y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es 2–4% y 15–20%, respectivamente.

Datos

*Datos en animales*

Sofosbuvir fue administrado por vía oral en ratas embarazadas (hasta 500 mg/kg/día) y conejos (hasta 300 mg/kg/día) en los días de gestación 6 a 18 y 6 a 19, respectivamente, y también a ratas (dosis orales hasta 500 mg/kg/día) en día de gestación 6 a lactancia/post-parto día 20. No se observaron efectos significativos en el desarrollo embrio-fetal (ratas y conejos) o pre/postnatal (ratas) que recibieron las dosis más altas evaluadas. las exposiciones sistémicas (ABC) al metabolito predominante circulante de sofosbuvir (GS-331007) fueron ≥5 (ratas) y 12 (conejos) veces la exposición en humanos a la DHR, con exposiciones crecientes durante la gestación aproximadamente de 5 a 10 (ratas) y de 12 a 28 (conejos) veces la exposición en humanos con la DHR.

### 7.4.2 Lactancia

Resúmen del riesgo

No se sabe si sofosbuvir o sus metabolitos se encuentran presentes en la leche materna humana, afectan la producción de leche humana o tienen efectos sobre el lactante amamantado. El metabolito predominante circulante de sofosbuvir (GS-331007) fue el componente principal observado en la leche de las ratas que lactaban, sin efecto en las crías amamantadas *[ver Datos]*.

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 con ribavirina, la información de las madres lactantes de la ribavirina también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción ribavirina para obtener más información sobre el uso durante la lactancia.

Datos

*Datos en animales*

Gustavo T. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° C957

No se observaron efectos del sofosbuvir sobre el crecimiento y el desarrollo postnatal en cachorros lactantes a la dosis más alta probada en ratas. La exposición sistémica materna (ABC) al metabolito predominante circulante de sofosbuvir (GS-331007) fue aproximadamente 12 veces la exposición en humanos a la DHR, con exposición de aproximadamente 2% de aquella exposición materna observada en cachorros lactantes en el día 10 de lactancia. En un estudio de lactancia, los metabolitos de sofosbuvir (primordialmente GS-331007) fueron excretados en la leche de ratas lactantes seguidas de una administración oral de una dosis única de sofosbuvir (20 mg/kg) en el día de lactancia 2, con concentraciones de leche de aproximadamente 10% de aquellas concentraciones plasmáticas maternas observadas 1 hora post- dosis.

### 7.4.3 Mujeres y Hombres de potencial reproductivo

Si SOVALDI® se administra con ribavirina o peginterferón y ribavirina, la información de ribavirina y peginterferón en relación a las pruebas de embarazo, anticoncepción, e infertilidad también aplica a estos regímenes combinados. Consulte la Información para prescribir de ribavirina y/o peginterferón para información adicional.

### 7.4.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad, farmacocinética y eficacia de SOVALDI® en pacientes pediátricos de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg con infección por genotipo 2 y 3. SOVALDI® se evaluó en un estudio clínico abierto (estudio 1112), el cual incluyó 50 sujetos (13 genotipo 2; 37 genotipo 3) de 12 o más años de edad. La seguridad, farmacocinética y eficacia fueron comparables a aquellas observadas en adultos *[ver Posología y Administración (4), Reacciones Adversas (9.1), Farmacología Clínica (3.2.3), y Estudios Clínicos (8.5)].*

La seguridad y eficacia de SOVALDI® en pacientes pediátricos de 12 o más años de edad o que pesan al menos 35 kg con cirrosis compensada se soporta por las exposiciones comparables de sofosbuvir y GS-331007 entre: 1) adultos y adolescentes sin cirrosis y 2) adultos sin cirrosis y adultos con cirrosis compensada. De este modo, sería esperable similar eficacia para pacientes adolescentes con cirrosis compensada como adultos con cirrosis compensada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SOVALDI® en pacientes pediátricos de 12 o menos años de edad o que pesan menos que 35 kg con VHC genotipo 2 o 3. No se ha establecido la seguridad y eficacia de SOVALDI® en pacientes pediátricos con VHC genotipo 1 o 4.

Gador S.A.
Maria Cri. Ottuni
D.N.I. 13.883.719

Gador S.A.
Olga N. Grec
Directora Técnica
Mat. N° 2957

### 7.4.5 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)]*.

### 7.4.6 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 $m^2$) o que requieren hemodiálisis. No se puede recomendar una dosis específica para los pacientes con disfunción renal grave o ERT *[ver Posología y administración (4.6) 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.

### 7.4.7 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.

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

Se estudió el efecto de SOVALDI® en sujetos adultos 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.

### 7.4.9 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.

### 7.4.10 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, en un ensayo de fase 3 realizado en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 con genotipo 1, 2 o 3 de VHC, y en un ensayo con 50 sujetos pediátricos de 12 o más años de edad con genotipo 2 o 3 del VHC, tal como se resume en Tabla 8. *[ver Estudios Clínicos (8.2, 8.3, 8.4 y 8.5)]*.

**Tabla 8 Ensayos realizados con SOVALDI® con peginterferón alfa y / o ribavirina en sujetos con infección crónica del VHC con genotipo 1, 2, 3, o 4**

Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Grec
Director Técnico
Mat. N° 6987

| 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)<br>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)<br>Placebo 12 semanas (71) |
| FUSION | Recaídas anteriores a interferón o no respondedores (GT2 o 3) | SOVALDI®+RBV 12 semanas (103)<br>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)<br>SOVALDI®+RBV 12 semanas para GT3 (11)<br>SOVALDI®+RBV 24 semanas para GT3 (250)<br>Placebo por 12 semanas (85) |
| PHOTON-1 | VHC/VIH-1 co-infectados TN (GT1)<br>VHC/VIH-1 co-infectados TN o recaídas anteriores a interferón o no respondedores (GT2 o 3) | SOVALDI®+RBV 24 semanas para GT1 (114)<br>SOVALDI®+RBV 12 semanas para GT2 o 3 TN (68)<br>SOVALDI®+RBV 24 semanas para GT2 o 3 recaída anteriores interferón o no respondedores (41) |
| Estudio 1112 (abierto) | Sujetos pediátricos de 12 o más años de edad GT2 o GT3 | SOVALDI®+RBV 12 semanas para GT2 (13)<br>SOVALDI®+RBV 24 semanas para GT3 (37) |

Los sujetos que participaron en los ensayos con adultos no tenían cirrosis o tenían cirrosis compensada. Se administró SOVALDI® en dosis de 400 mg una vez por día. La dosis de ribavirina para los sujetos adultos (RBV) se determinó en función del peso y fue de 1000-1200 mg por día administrados en dos dosis dividas 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)

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$^2$ (intervalo: 18 a 56 kg/m$^2$), el 78 % tenía un nivel basal de ARN del VHC superior a 6 $\log_{10}$ 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 9 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 9 [ver Uso en poblaciones específicas (7.4.9)].

**Tabla 9 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[a] | 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[b] | 9 % (28/319) |
| Otros[c] | 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 10, se presentan RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados.

**Tabla 10 Tasas de RVS 12 de subgrupos seleccionados en el estudio NEUTRINO en sujetos con VHC de genotipo 1 o 4.**

Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Gieco
Farmacéutica
Mat. N° 1267

| | 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 ycon 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 10). 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 menos6 $\log_{10}$ 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 corporal medio era de 28 kg/m$^2$ (intervalo: 17 a 52 kg/m$^2$), el 57 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 $\log_{10}$ UI por ml, el 20 % tenía cirrosis, y el 72 % tenía el

Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

Cador S.A.
Directora Técnica
Mat. Nº 0357



IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

genotipo 3 del VHC. La Tabla 12 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 11.

**Tabla 11 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[a] | N=67[a] |
| RVS 12 | 95 % (69/73) | 78 % (52/67) |
| Resultado en sujetos sin RVS12 | | |
| Fracaso virológico durante el tratamiento | (0/73) | 4 % (3/67) |
| Recidiva [b] | 5 % (4/73) | 15 % (9/62) |
| Otros[c] | 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 12, se presentan las RVS12 correspondientes a los sujetos infectados con VHC de genotipo 2 con cirrosis en la situación basal.

**Tabla 12 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) |
| Sí | 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



Apoderado D.N.I. 13.653.713
Gador S.A. Olga N. Greco Directora Técnica Mat. N° 6567
IF-2018-31675-APN-DERM#ANMAT
página 25 de 38

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$^2$ (intervalo: 18 a 53 kg/m$^2$), el 70 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 $\log_{10}$ 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 14 presenta las RVS 12correspondientes 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 suboptima por lo tanto, estos resultados no se presentan en la Tabla 13.

Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.663.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 1095

**Tabla 13 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[a] | 5 % (5/107) | 0/0 |
| Otros[b] | 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 14 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 14 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) |
| Sí | 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).

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 %

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences

Gador S.A.
Olga N. Creco
Farmacéutica
Mat. Nº 6957



IF-2018-61107751-APN-DERM#ANMAT

era de raza negra, el 9 % era de origen hispano o latino, el índice de masa corporal medio era de 29 kg/m$^2$ (intervalo: 19 a 44 kg/m$^2$), el 73 % tenía niveles basales de ARN del VHC superiores a 6 $\log_{10}$ 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 15 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 15.

**Tabla 15 Estudio FUSION RVS12 en sujetos con recaidas previamente tratados con interferón y no respondedores con VHC de genotipo 2**

| | **SOVALDI® + RBV 12 semanas** |
|---|---|
| | N= 39[a] |
| RVS12 | 82 % (32/39) |
| | |
| Resultado en sujetos sin RVS12 | |
| Fracaso virológico durante el tratamiento | 0/39 |
| Recidiva[b] | 18 % (7/39) |
| Otros[c] | (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 16 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.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 6957



IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

**Tabla 16 Tasas de RVS12 correspondientes a subgrupos seleccionados en el estudio FUSION en sujetos con VHC de genotipo 2.**

| | SOVALDI® + RBV 12 semanas |
|---|---|
| | N=39 |
| Cirrosis | |
| No | 90 % (26/29) |
| Sí | 60 % (6/10) |
| Respuesta al tratamiento previo contra el VHC | |
| Recidiva/ enfermedad intercurrente | 86 % (25/29) |
| No respondedores | 70 % (7/10) |

Adultos con y sin tratamiento previo – VALENCE (estudio 133)

En el ensayo VALENCE, se evaluó el uso de SOVALDI® en combinación con ribavirina en función del peso para el tratamiento de la infección por el VHC de genotipo 2 o 3 en sujetos sin tratamiento previo o en sujetos que no lograron una RVS con un tratamiento previo basado en interferones, incluidos los sujetos con cirrosis compensada. El diseño del ensayo original consistía en una aleatorización 4 a 1 para recibir SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas o para recibir placebo. De acuerdo con los datos que surgieron, se abrió el ciego de este ensayo, y todos los sujetos infectados por el VHC de genotipo 2 continuaron el tratamiento planificado originalmente y recibieron SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas; la duración del tratamiento con SOVALDI® + ribavirina en los sujetos infectados por el VHC de genotipo 3 se extendió a 24 semanas. Once sujetos con el genotipo 3 ya habían completado el tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas en el momento de la enmienda.

Los sujetos tratados (N=419) tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 74); el 60 % de los sujetos era de sexo masculino, el índice de masa corporal medio era de 26 kg/m$^2$ (intervalo: 17 a 44 kg/m$^2$), el nivel basal medio de ARN del VHC era de 6,4 $\log_{10}$ UI por ml, el 78 % tenía el genotipo 3 del VHC, el 58 % de los sujetos había recibido tratamiento previo, y el 65 % de dichos sujetos había presentado una recidiva/enfermedad intercurrente con el tratamiento previo contra el VHC.

La Tabla 17 presenta las RVS12 correspondientes a los grupos de tratamiento con SOVALDI® + ribavirina durante 12 semanas y 24 semanas.

**Tabla 17** **Estudio VALENCE[a]: RVS12 en sujetos con VHC de genotipo 2 o 3 que fueron tratados previamente o que no alcanzaron RVS12 con el tratamiento previo basado en interferón**

| | Genotipo 2 SOVALDI® + RBV 12 semanas | Genotipo 3 SOVALDI® + 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[b] | 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[c] | 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 18 presenta el análisis de subgrupos por genotipo en relación con la cirrosis y la experiencia de tratamientos previos contra el VHC.

**Tabla 18** **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® + RBV 12 semanas | Genotipo 3 SOVALDI® + 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 adultos coinfectados por el VHC y el VIH-1

Se estudió el efecto de SOVALDI® 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® y ribavirina en sujetos adultos 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, 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 menos75 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$^3$, o bien, tenían una supresión virológica del VIH-1 y un recuento de linfocitos CD4+ mayor que 200 células/mm$^3$. Se encuentran disponibles los datos de eficacia obtenidos hasta las 12 semanas posteriores al tratamiento correspondientes a 210 sujetos (ver la Tabla 19).

**Tabla 19 Estudio PHOTON-1[a]: 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[b] | 22 % (25/113) | 0/25 | 8 % (1/13) |
| Otros[c] | 1 % (1/114) | 8 % (2/26) | 0/13 |

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

a. Los sujetos con VHC de genotipo 2 tratados con SOVALDI® + RBV durante 24 semanas (N=15) y los sujetos con VHCde genotipo 3 tratados con SOVALDI® + RBV durante 12 semanas (N=42) no se incluyen en la tabla.

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).

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$^3$ y 84 células/mm$^3$ 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.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 5957



IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

### 8.5 Ensayos clínicos en pediatría

La eficacia de SOVALDI® en sujetos pediátricos de 12 o más años de edad infectados por VHC fue evaluada en 50 sujetos con VHC genotipo 2 (N = 13) o genotipo 3 (N = 37) en un ensayo clínico abierto, Fase 2. Los sujetos con infección por VHC genotipo 2 o 3 en el ensayo fueron tratados con SOVALDI® y ribavirina basada en el peso por 12 o 24 semanas, respectivamente *[ver Posología y Administración (4.3)]*.

De los 50 sujetos tratados, la mediana de edad fue de 15 años (rango: 12 a 17); 42% de los sujetos eran mujeres; 90% eran Blancos, 4% eran Negros, y 2% eran Asiáticos; 4% eran Hispano/Latinos; la media del peso fue 61 kg (rango: 30 a 101 kg); 18% eran experimentados al tratamiento; 66% tuvieron niveles iniciales de ARN VHC mayores o iguales a 800,000 IU/mL; 74% de los sujetos tenían alelos no-CC IL28B (CT o TT); y ningún sujeto tenía cirrosis conocida. La mayoría de los sujetos (69%) había sido infectado a través de transmisión vertical.

La tasa de RVS12 fue 100% (13/13) en sujetos con genotipo 2 y 97% (36/37) en sujetos con genotipo 3. Ningún sujeto experimentó falla virológica durante el tratamiento o recaída.

## 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 *[ver Advertencias y precauciones (7.1.2)]*.

### 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® 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.

Reacciones Adversas en sujetos adultos

La evaluación de la seguridad de SOVALDI® 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® + ribavirina (RBV) durante 12 semanas,
- 98 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + ribavirina durante 16 semanas,

- 250 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + ribavirina durante 24 semanas,
- 327 sujetos que recibieron politerapia con SOVALDI® + 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® + ribavirina durante 12 semanas, menor que el 1 % para los sujetos que recibieron SOVALDI® + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron SOVALDI® + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

En la Tabla 20, se indican los eventos adversos observados en al menos el 15 % de los sujetos en los ensayos clínicos de fase 3, descriptos 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.

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.

Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 1957

**Tabla 20 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 | SOVALDI® + RBV[a] 12 semanas | SOVALDI® + RBV[a] 24 semanas | Peg-IFN alfa + RBV[b] 24 semanas | SOVALDI® + Peg-IFN alfa + RBV[a] 12 semanas |
| | N=71 | N=650 | N=250 | N=243 | N=327 |
| Fatiga | 24 % | 38 % | 30 % | 55 % | 59 % |
| Dolor de cabeza | 20 % | 24 % | 30 % | 44 % | 36 % |
| 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 20 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 el1 % de los sujetos que recibieron SOVALDI® bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Gado S.A.
Apoderada
D.N.I. 13.653.7



Gado S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N°



IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

*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 21, 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 21 Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados**

| Parámetros hematológicos | Regímenes sin interferón | | | Regímenes con interferón | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 12 semanas | SOVALDI® + RBV[a] 12 semanas | SOVALDI® + RBV[a] 24 semanas | Peg-IFN + RBV[b] 24 semanas | SOVALDI® + Peg-IFN + RBV[a] 12 semanas |
| | N=71 | N=647 | N=250 | N=242 | N=327 |
| Hemoglobina (g/dl) | | | | | |
| <10 | 0 | 8 % | 6 % | 14 % | 23 % |
| <8,5 | 0 | 1 % | <1 % | 2 % | 2 % |
| Neutrófilos ($x10^9$/l) | | | | | |
| ≥0,5 - <0,75 | 1 % | <1 % | 0 | 12 % | 15 % |
| <0,5 | 0 | <1 % | 0 | 2 % | 5 % |
| Plaquetas ($x10^9$/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 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 el1 %, 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

Pacientes coinfectados por el 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.

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

La evaluación de seguridad de SOVALDI® en sujetos pediátricos de 12 o más años de edad se basa en los datos de 50 sujetos que fueron tratados con SOVALDI® más ribavirina por 12 semanas (sujetos con genotipo 2) o 24 semanas (sujetos con genotipo 3) en un ensayo clínico abierto, Fase 2. Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con aquellas observadas en los ensayos clínicos de SOVALDI® más ribavirina en adultos *[ver Estudios Clínicos (8.5)]*.

**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

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9357

Se ha informado la presentación de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona e inician tratamiento con un régimen que contenga sofosbuvir *[ver Advertencias y precauciones (7.1.2), Interacciones medicamentosas (7.2)]*.

**Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:**
**Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:**
***http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp*** **y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com.ar o telefónicamente al 0800-220-2273.**

## 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 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 por debajo de los 30°C

- Se debe suministrar únicamente en su envase original.

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Groso
Directora Técnica

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.
Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina
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°57.812

SOVALDI® y HARVONI® son una marcas comerciales de Gilead Sciences, Inc., o sus compañías relacionadas, en los Estados Unidos y otros países. ATRIPLA® 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.

©2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-JAN18-US-NOV17

Fecha de última revisión__/__

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 0957

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

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2018-31610751-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Julio de 2018

**Referencia:** prospectos 4260-18-0 Certif 57812.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.03 16:47:29 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.03 16:47:30 -03'00'

ORIGINAL 46.

# INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — Industria Canadiense

## 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.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SOVALDI®?**

SOVALDI® puede causar serios efectos adversos, incluyendo

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

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Tecnica
Mat. 12.635 7

**Para más información sobre efectos adversos, ver la sección "cuáles son los posibles efectos adversos de SOVALDI®?"**

**¿Qué es SOVALDI®?**

SOVALDI® es un medicamento de venta con receta que se administra junto con otros medicamentos antivirales para tratar adultos con la infección crónica (que dura mucho tiempo) del virus de la hepatitis C (VHC):

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

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

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

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

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

Antes de tomar SOVALDI®, informe a su médico **sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:**

- Alguna vez ha sido infectado por virus de la Hepatitis B
- 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 infección VIH.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si SOVALDI® dañará a su bebé nonato.
    - **Hombres y mujeres que toman SOVALDI® en combinación con ribavirina, debe leer la guía del medicamento correspondiente a la ribavirina para consultar la información importante con respecto a los embarazos, anticoncepción e infertilidad**

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Gr...
Directora Técnica
Mat. N°...

- 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 durante el tratamiento con 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. SOVALDI® y otros medicamentos pueden afectarse entre sí. Esto puede causar que tenga demasiado o no suficiente SOVALDI® u otros medicamentos en su cuerpo. Esto puede afectar la forma en que funcionan SOVALDI® u otras medicinas, o puede causar efectos secundarios.

**Lleve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y al farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.**

- Puede solicitar a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con SOVALDI®.
- **No empieces a tomar un medicamento nuevo sin decirle a su proveedor de atención médica.** Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar SOVALDI® con otros medicamentos.

**¿Cómo debo tomar SOVALDI®?**

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

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Grace
Directora Técnica
Mat. Nº 6007

**SOVALDI® puede causar serios efectos adversos, incluyendo:**

- **Reactivación del virus de hepatitis B.** Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SOVALDI®?"

- **Disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia). El tratamiento con** SOVALDI® puede resultar en un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca entre otros síntomas cuando se toma con amiodarona, un medicamento usado para tratar ciertos problemas cardíacos. En algunos casos la bradicardia ha provocado la muerte o la necesidad de un marcapasos cardíaco cuando la amiodarona se toma con SOVALDI®. Obtenga ayuda médica si usted toma amiodarona con SOVALDI® y presenta alguno de los siguientes síntomas:

o desvanecimiento o cerca de desvanecerse
o mareos o aturdimiento
o no sentirse bien
o debilidad
o cansancio extremo
o dificultad para respirar
o dolores en el pecho
o confusión
o problemas de memoria

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

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

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Gro
Directora Técn
Mat. Nº

***"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® por debajo de 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®**

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.

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

***"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.
Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina

Gustavo H. Osturni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

**Gilead Sciences**

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 10.7

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°57.812

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.

©2018 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR- JAN18-US-NOV17

Fecha de última revisión__/__

Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N°[illegible]

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

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2018-31611673-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Julio de 2018

**Referencia:** inf pacientes 4260-18-0 Certif 57812

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.03 16:50:07 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.03 16:50:09 -03'00'