



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

### Disposición

**Número:** DI-2018-3264-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 6 de Abril de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-11010-17-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-11010-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZEPATIER / ELBASVIR - GRAZOPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO – ELBASVIR 50 mg / GRAZOPREVIR 100 mg, aprobada por Certificado N° 58.307.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y 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 MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZEPATIER / ELBASVIR - GRAZOPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO – ELBASVIR 50 mg / GRAZOPREVIR 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-06086511-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-06086401-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.307, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-11010-17-8

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.04.06 09:23:44 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

104

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR****ZEPATIER®****ELBASVIR 50 mg****GRAZOPREVIR 100 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto contiene: **Elbasvir 50 mg; Grazoprevir 100 mg.**  
Excipientes: Dióxido de silicio coloidal 5 mg, croscarmelosa sódica 150 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 2910 175 mg; lactosa monohidrato 71,24 mg; estearato de magnesio 22,52 mg; manitol 449,2 mg; celulosa microcristalina 71,24 mg; cloruro de sodio 150 mg; lauril sulfato de sodio 16,67 mg; vitamina E en forma de succinato de polietilenglicol 25 mg; Copovidona 216,6 mg; Cera carnauba 0,039 mg; Opadry II Beige 39K170006 45,08 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

ZEPATIER es una combinación de dosis fija de elbasvir y grazoprevir, agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C. Código ATC: J05A – Agentes de acción directa.

**INDICACIONES**

ZEPATIER (elbasvir / grazoprevir) está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) de genotipos 1, 3, o 4 en adultos, de la siguiente manera:

*Sin ribavirina:*

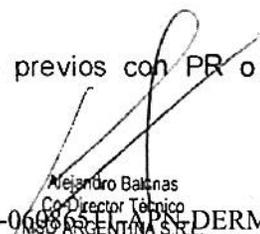
- Pacientes naive genotipo 1 o 4 (TN) o pacientes que hayan recidivado a un tratamiento previo (TE) con peginterferón alfa + ribavirina (PR) (12 semanas)
- Pacientes con genotipo 1 que hayan recidivado a un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa (PI)/ peginterferón alfa + ribavirina (12 semanas).
- Pacientes con genotipo 1b, no cirróticos, nunca antes tratados (8 semanas).
- Pacientes con GT1b, con fracaso virológico a un tratamiento previo con PR o PI/PR-TE (12 semanas).

*Con ribavirina:*

- Pacientes GT1a con fracaso virológico a tratamientos previos con PR o PI/PR TE(16 semanas)



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Baltinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06086-1-MS-DE-ANMAT



- Pacientes GT4 con fracaso virológico a tratamientos previos con PR TE (16 semanas).

*Con sofosbuvir:*

- Pacientes GT3 nunca antes tratados (12 semanas).

(consulte **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**)

#### **Población geriátrica (> 65 años):**

En los estudios clínicos hubo una cantidad limitada de pacientes geriátricos (N= 187). No se observó ninguna diferencia general en la seguridad o la eficacia en dichos pacientes (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

#### **Población pediátrica (< 18 años)**

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años.

### **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

#### **Mecanismo de acción**

Elbasvir es un inhibidor de la proteína NS5A del VHC, y grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC.

ZEPATIER es una combinación de dosis fija de elbasvir y grazoprevir, agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (ver Microbiología).

#### **Farmacodinamia**

##### Electrofisiología cardiaca

Se han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre el intervalo QT para elbasvir y grazoprevir.

El efecto de elbasvir 700 mg sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio exhaustivo sobre el intervalo QT, cruzado, randomizado, de dosis única, controlado con placebo y activo (moxifloxacina 400 mg), en 3 periodos, en 42 participantes sanos. A una concentración plasmática de 3 o 4 veces la concentración terapéutica en plasma, elbasvir no prolonga el intervalo QTc a un nivel de importancia clínica.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balchias  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06082-APN-DEMA#ANMAT

El efecto de grazoprevir 1600 mg sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio exhaustivo sobre el intervalo QT, cruzado, randomizado, de dosis única, controlado con placebo y activo (moxifloxacina 400 mg), en 3 periodos, en 41 participantes sanos. A una concentración plasmática de 40 veces la concentración plasmática terapéutica, grazoprevir no prolonga el intervalo QTc a un nivel de relevancia clínica

### Farmacocinética

**Tabla 12- Resumen de los parámetros de farmacocinética de ZEPATIER en participantes no cirróticos, infectados por el VHC**

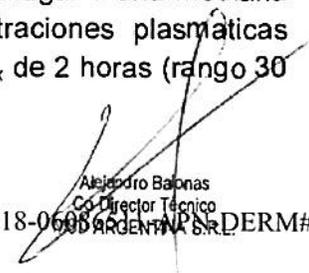
	$C_{max}$	$AUC_{0-24h}$
<b>Elbasvir</b>		
Media geométrica en estado estable	137 nM	2180 nM•h
<b>Grazoprevir</b>		
Media geométrica en estado estable	220 nM	1860 nM•h

Las propiedades farmacocinéticas de elbasvir y grazoprevir han sido evaluadas en participantes adultos no infectados por el VHC, e infectados por el VHC. La farmacocinética de elbasvir fue similar en participantes sanos y en participantes infectados por el VHC, y, aproximadamente, fue proporcional a la dosis en un rango de 5 a 100 mg una vez por día. Las exposiciones orales de grazoprevir son aproximadamente 2 veces mayores en participantes infectados por el VHC respecto a participantes sanos. La farmacocinética de grazoprevir aumentó en una modalidad mayor a la proporcional a la dosis en un rango de 10 a 800 mg una vez por día en participantes infectados por el VHC. La coadministración de ribavirina o sofosbuvir con ZEPATIER no produjo ningún impacto clínicamente relevante en el AUC y la  $C_{max}$  en plasma de elbasvir y grazoprevir respecto a la administración de ZEPATIER solo. A continuación de la administración una vez por día de ZEPATIER a participantes infectados por el VHC, elbasvir y grazoprevir alcanzaron el estado estable dentro de aproximadamente 6 días.

### Absorción

Luego de la administración de ZEPATIER a participantes infectados por el VHC, las concentraciones plasmáticas máximas de elbasvir tienen lugar a una mediana del  $T_{max}$  de 3 horas (rango 3 a 6 horas). Las concentraciones plasmáticas máximas de grazoprevir tienen lugar a una mediana del  $T_{max}$  de 2 horas (rango 30 minutos a 3 horas).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-0608-AR-ANMAT#ANMAT

La biodisponibilidad absoluta estimada de elbasvir es del 32% y para el grazoprevir es de 10 a 40 %.

#### *Efecto de los alimentos*

Respecto a condiciones en ayunas, la administración de una dosis única de ZEPATIER con una comida de alto tenor graso (900 kcal, 500 kcal de la grasa) a participantes sanos, produjo incrementos en el  $AUC_{0-inf}$  y la  $C_{max}$  de grazoprevir de aproximadamente 1,5 veces y 2,8 veces, respectivamente, y disminuciones en el  $AUC_{0-inf}$  y la  $C_{max}$  de elbasvir de aproximadamente 11% y 15%, respectivamente. Dichas diferencias en la exposición de elbasvir y grazoprevir no son clínicamente relevantes, por lo tanto, ZEPATIER se puede tomar en forma independiente de las comidas.

#### *Distribución*

Elbasvir y grazoprevir se unen en forma extensa (> 99,9% y 98,8%, respectivamente) a las proteínas plasmáticas humanas. Tanto elbasvir como grazoprevir se ligan a la albúmina sérica humana y a la glicoproteína ácida alfa-1. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve alterada en forma significativa en pacientes con deterioro renal o hepático.

En estudios de distribución preclínicos, elbasvir se distribuyó en la mayoría de los tejidos, incluidos los del hígado, y grazoprevir se distribuyó predominantemente en el hígado.

#### *Metabolismo*

Elbasvir y grazoprevir son eliminados parcialmente por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A. No se detectaron metabolitos circulantes ni de elbasvir ni de grazoprevir en el plasma humano.

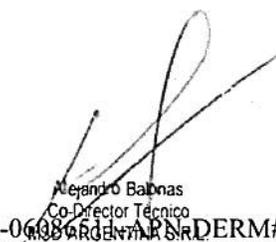
#### *Eliminación*

La media geométrica de la vida media terminal aparente (coeficiente de variación de la media geométrica %) es aproximadamente de 24 (24%) horas a 50 mg de elbasvir, y aproximadamente de 31 (34%) horas a 100 mg de grazoprevir en participantes infectados por el VHC.

La vía principal de eliminación de elbasvir y grazoprevir es a través de la materia fecal. Se recuperó casi toda la dosis radiomarcada (> 90%) en materia fecal, respecto a < 1% en orina.



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06086511-APN-**DERM**#ANMAT



## Uso en poblaciones especiales

### ***Población pediátrica***

La farmacocinética de ZEPATIER en pacientes pediátricos de menos de 18 años no se ha establecido.

### ***Población geriátrica***

En los análisis de farmacocinética de la población realizados, se estimó que los AUC de elbasvir y grazoprevir son 16% y 45% más altos en participantes  $\geq 65$  años, respecto a los participantes más jóvenes. No se recomienda realizar ajustes en la dosis de ZEPATIER basándose en la edad (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

### ***Sexo***

En análisis de la farmacocinética de la población, se estimó que los AUC de elbasvir y grazoprevir son 50% y 30% mayores, respectivamente, en mujeres que en hombres. No se recomienda realizar ajustes de la dosis basándose en el sexo.

### ***Peso / IMC***

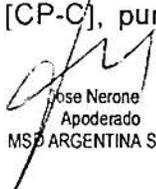
En análisis de la farmacocinética de la población, no hubo ningún efecto del peso sobre la farmacocinética de elbasvir. Se estima que el AUC de grazoprevir es 15% mayor en participantes de 53 kg en comparación a participantes de 77 kg. Dicho cambio no es clínicamente relevante para grazoprevir, por lo tanto no se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZEPATIER basándose en el peso/ IMC.

### ***Raza / etnia***

En análisis de la farmacocinética de la población, se estimó que los AUC de elbasvir y grazoprevir son 15% y 50% mayores, respectivamente, en asiáticos respecto a blancos. Los estimados de la farmacocinética de la población de exposición de elbasvir y grazoprevir fueron comparables entre blancos y negros/ afroamericanos. No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZEPATIER basándose en la raza/ etnia.

### ***Insuficiencia hepática***

La farmacocinética de elbasvir y grazoprevir se evaluó en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático leve (Categoría A de Child-Pugh [CP-A], puntaje de 5 a 6), deterioro hepático moderado (Categoría B de Child-Pugh [CP-B], puntaje de 7 a 9), y deterioro hepático grave (Categoría C de Child-Pugh [CP-C], puntaje de 10 a 15). Asimismo, la farmacocinética de elbasvir y

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Blonias  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06086511-APN-DERM#ANMAT

grazoprevir también se evaluó en participantes infectados por el VHC con deterioro hepático leve (CP-A) o moderado (CP-B).

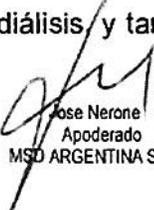
El  $AUC_{0-inf}$  de elbasvir disminuyó 40% en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático leve, comparado con el de participantes sanos equivalentes. Los análisis de la farmacocinética de la población de los participantes infectados por el VHC en estudios Fase 2 y 3 demostraron que el  $AUC_{0-24}$  de grazoprevir en estado estable aumentó aproximadamente 70% en los participantes con cirrosis compensada, respecto al de los participantes no cirróticos. El AUC de elbasvir en estado estable fue similar en participantes infectados por el VHC con deterioro hepático leve respecto del de los participantes sin deterioro hepático. En participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático leve, CP-A, el  $AUC_{0-24}$  de grazoprevir en estado estable aumentó 65% respecto a los participantes sanos equiparables.

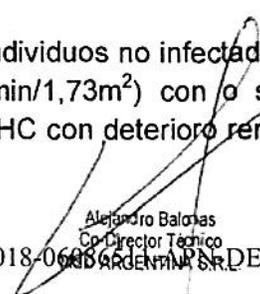
Comparado con los participantes sanos equiparables, el AUC de elbasvir disminuyó 28% en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático moderado. El AUC de elbasvir en estado estable fue similar en participantes infectados por el VHC con deterioro hepático moderado, comparado con el de sujetos sin deterioro hepático. El  $AUC_{0-24}$  de grazoprevir en estado estable aumentó 5 veces en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático moderado (CP-B). ZEPATIER está contraindicado en participantes infectados por el VHC con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B), debido a que se carece de experiencia de seguridad y eficacia clínicas en dicha población, y al incremento previsto en la exposición de grazoprevir.

El  $AUC_{0-inf}$  de elbasvir disminuyó 12% en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático grave respecto al de participantes sanos equiparables. El  $AUC_{0-24}$  de grazoprevir en estado estable aumentó 12 veces en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático grave (CP-C), respecto de los participantes sanos equiparables. ZEPATIER está contraindicado en individuos infectados por el VHC con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) en base al aumento significativo en la exposición a grazoprevir observada en individuos no infectados por el VHC con deterioro hepático grave (consulte las secciones **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

### ***Insuficiencia renal***

La farmacocinética de elbasvir y grazoprevir se evaluó en individuos no infectados por el VHC con deterioro renal grave ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) con o sin hemodiálisis y también en participantes infectados por el VHC con deterioro renal

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Cp Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06986-AR-PS-DRM#ANMAT

170

grave con o sin hemodiálisis. No se prevé que elbasvir ni grazoprevir se eliminen por diálisis peritoneal, ya que ambos se unen en gran grado a las proteínas.

Respecto a los participantes no infectados por el VHC con función renal normal (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir aumentaron 86% y 65%, respectivamente, en participantes no infectados por el VHC con deterioro renal grave que no estaban sometidos a hemodiálisis. Respecto a los participantes con función renal normal, los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir no tuvieron cambios en participantes no infectados por el VHC con deterioro renal grave dependientes de hemodiálisis. Elbasvir y grazoprevir se unen en gran parte a las proteínas plasmáticas, y no son eliminados por la hemodiálisis. No se cuantificaron concentraciones de elbasvir en las muestras del dializado, en las cuales se recuperó menos de 0,5% de grazoprevir durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. No se prevé la eliminación de elbasvir o grazoprevir por diálisis peritoneal.

En el análisis de la farmacocinética de la población, el AUC de elbasvir fue 25% mayor en individuos dependientes de hemodiálisis, y 46% mayor en participantes no dependientes de hemodiálisis con deterioro renal grave, comparado con el AUC de elbasvir en individuos sin deterioro renal grave. En el análisis de la farmacocinética de la población en individuos infectados por el VHC, el AUC de grazoprevir fue 10% mayor en individuos dependientes de hemodiálisis, y 40% mayor en participantes no dependientes de hemodiálisis con deterioro renal grave, comparado con el AUC de grazoprevir en individuos sin deterioro renal grave.

En general, los cambios en la exposición de elbasvir y grazoprevir en individuos infectados por el VHC con deterioro renal sometidos o no a hemodiálisis no tienen relevancia clínica. (Consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

## **MICROBIOLOGÍA**

### Mecanismo de acción

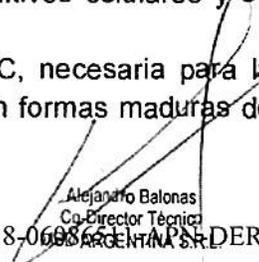
ZEPATIER combina dos agentes antivirales de acción directa con mecanismos de acción diferentes, y perfiles de resistencia que no se superponen dirigidos al VHC en etapas múltiples en el ciclo de vida viral.

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC, elemento esencial para la replicación del ARN viral y ensamble de los viriones. El mecanismo de acción de elbasvir ha sido caracterizado basándose en la actividad antiviral en cultivos celulares y en estudios de mapeo de resistencia al fármaco.

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de



Jose Nercio  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06936311-APSD-  
DERM#ANMAT

A1

las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B), y esencial para la replicación viral. En un estudio bioquímico, grazoprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas proteasa NS3/4A recombinantes de los genotipos 1a, 1b, 3 y 4 del VHC con valores IC<sub>50</sub> en el rango de 4 a 690 pM.

#### Actividad antiviral

En ensayos de replicón del VHC, los valores EC<sub>50</sub> de elbasvir contra los replicones completos de los genotipos 1a, 1b, 3a, y 4, fueron 0,004 nM, 0,003 nM, 0,14 nM, y 0,0003 nM, respectivamente. La mediana de los valores de EC<sub>50</sub> de elbasvir contra replicones quiméricos que codifican secuencias NS5A de aislados clínicos fueron 0,005 nM para el genotipo 1a (rango 0,003 - 0,009 nM; N= 5), 0,009 nM para el genotipo 1b (rango 0,005 - 0,010 nM; N= 5), 0,02 nM para el genotipo 3a (rango 0,01 - 0,33 nM; N= 9), y 0,0007 nM para el genotipo 4 (rango 0,0002-34 nM; N= 14).

En los ensayos de replicón del VHC, los valores EC<sub>50</sub> de grazoprevir contra los replicones completos de los genotipos 1a, 1b, 3, y 4, fueron 0,4 nM, 0,5 nM, 35 nM, y 0,3 nM, respectivamente.

La mediana de los valores EC<sub>50</sub> de grazoprevir contra replicones quiméricos que codifican secuencias NS3/4A de aislados clínicos fue 0,8nM para el genotipo 1a (rango 0,4 - 5,1 nM; N= 10), 0,45 nM para el genotipo 1b (rango 0,2 - 5,9 nM; N= 10), 5,85 nM para el genotipo 3 (rango 2,1 - 7,6 nM; N= 6), y 0,2 nM para el genotipo 4 (rango 0,11 - 0,33 nM; N= 5).

La evaluación de elbasvir en combinación con grazoprevir, ribavirina, o sofosbuvir no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en células de replicón. La evaluación de elbasvir en combinación con ribavirina o sofosbuvir no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en células de replicón.

#### Resistencia

##### *En cultivos celulares*

Se seleccionaron replicones del VHC con susceptibilidad reducida a elbasvir y grazoprevir en cultivos celulares para los genotipos 1a, 1b, 3, y 4, lo cual resultó en el surgimiento de sustituciones aminoácido asociadas a resistencia, en NS5A o NS3, respectivamente. La mayoría de las sustituciones de aminoácidos en NS5A y NS3 seleccionadas en el cultivo celular o identificadas en los estudios Fase 2b y 3 fueron caracterizadas genotípicamente en replicones de genotipos 1a, 1b, o 4. Las sustituciones de aminoácidos NS5A y NS3 se analizaron, ya sea en sistemas



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Bakinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06860000-PS-DERM#ANMAT

1A2

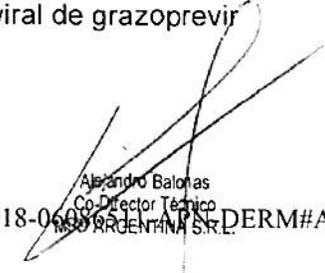
replicón estable o transitorio, y en algunos casos en ambos sistemas. Se informó la actividad reducida máxima.

Para elbasvir, en replicones del VHC de genotipo 1a, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral: Q30D (925 veces), Q30E (56 veces), Q30H (8 veces), Q30R (125 veces), L31I (134 veces), L31M (10 veces), L31V (125 veces), H58D (6 veces), Y93C (50 veces), Y93H (600 veces), Y93N (2000 veces) de 6 a 2000 veces. En replicones de genotipo 1b, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir: L31F (17 veces), L31M (7 veces), L31V (13 veces), e Y93H (67 veces), de 17 a 67 veces. En replicones de genotipo 3, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir: A30D (1280 veces), A30K (50 veces), L31F (143 veces), L31M (330 veces), e Y93H (496 veces), de 50 a 1280 veces. En replicones de genotipo 4, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral: L30H (240 veces), L30F (15 veces), L30S (4 veces), P32L (5 veces), P58D (1828 veces), e Y93H (23 veces), de 4 a 1828 veces. En general, en replicones del VHC de genotipos 1a, 1b, o 4, las combinaciones de sustituciones asociadas con resistencia a elbasvir redujeron más la actividad antiviral de elbasvir.

Para grazoprevir, en replicones del VHC de genotipo 1a, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: Y56H (31 veces), A156G (5 veces), D168A (95 veces), D168E (16 veces), D168F (21 veces), D168G (32 veces), D168H (12 veces), D168I (40 veces), D168K (212 veces), D168L (11 veces), D168N (8 veces), D168T (98 veces), D168V (56 veces), y D168Y (104 veces), de 5 a 212 veces. V36M, V55A, Q80K/L, y V107I no produjeron ningún impacto sobre la actividad antiviral de grazoprevir. En replicones de genotipo 1b, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: Y56H (13 veces), A156T (280 veces), A156V (375 veces), D168A (14 veces), D168F (76 veces), D168G (11 veces), D168H (51 veces), D168I (13 veces), D168K (121 veces), D168L (15 veces), D168T (26 veces), D168V (14 veces), D168Y (8 veces), R155G (28 veces), R155T (13 veces), R155W (27 veces), de 13 a 375 veces. V107I no produjo ningún impacto sobre la actividad de grazoprevir. En replicones de genotipo 3, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: N77S (7 veces), Q168R (4 veces), y Q178R (5 veces), de 4 a 7 veces. En replicones de genotipo 4, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: D168A (320 veces) y D168V (110 veces), de 110 a 320 veces. En general, en replicones del VHC de genotipos 1a, 1b, y 4, las combinaciones de sustituciones asociadas con resistencia a grazoprevir redujeron más la actividad antiviral de grazoprevir.



José Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06065493-APC-DERM#ANMAT

*En estudios clínicos*

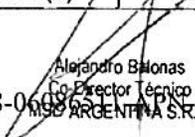
En un análisis en conjunto de participantes tratados con regímenes que contienen elbasvir + grazoprevir con o sin ribavirina en estudios clínicos de Fase 2 y 3, se llevaron a cabo análisis de resistencia para 50 individuos que sufrieron fracaso virológico y tenían datos de secuencia disponibles (6 con fracaso virológico durante el tratamiento, y 44 con recidiva posterior al tratamiento).

Las sustituciones emergentes del tratamiento observadas en las poblaciones virales de dichos participantes, basadas en genotipos, se muestran en la Tabla 25. Se detectaron sustituciones emergentes del tratamiento en ambos objetivos del medicamento para el VHC en 23/37 (62%) muestras de genotipo 1a, 1/8 (13%), de genotipo 1b, y 2/5 (40%) de genotipo 4.

**Tabla 25 - Sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en el análisis en conjunto de regímenes de ZEPATIER con y sin ribavirina en estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3**

Objetivo	Sustituciones aminoácido emergentes	Genotipo 1a N= 37 % (n)	Genotipo 1 b N= 8 % (n)	Genotipo 4 N= 5 % (n)
NS3	Cualquiera de las sustituciones NS3 siguientes: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78% (29)	25% (2)	40% (2)
	V36L/M	11% (4)	--	--
	Y56F/H	14% (5)	13% (1)	--
	V107I	3% (1)	13% (1)	--
	R155I/K	5% (2)	--	--
	A156T	27% (10)	13% (1)	20% (1)
	A156G/V/M	8% (3)	--	60% (3)
	V158A	5% (2)	--	--
	D168A	35% (13)	--	20% (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)
NS5A	Cualquiera de las sustituciones NS5A siguientes: M/L28A/G/T/S <sup>5</sup> , Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V <sup>†</sup>	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D <sup>†</sup>	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)

  
 Jose Nefone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06092-2018-ANMAT

- <sup>s</sup> Las secuencias de referencia para NS5A en la posición 28 del aminoácido son M (genotipo 1a), L (genotipo 1b, genotipo 4a y 4d).
- <sup>t</sup> Las secuencias de referencia para NS5A en la posición 31 del aminoácido son L (genotipo 1a y genotipo 1b) y M (genotipo 4a y 4d).
- <sup>†</sup> Las secuencias de referencia para NS5A en la posición 58 del aminoácido son H (genotipo 1a), y P (genotipos 1b, 4, y 4d).

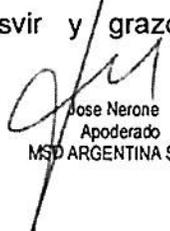
En un análisis de participantes con genotipo 3 tratados con ZEPATIER y sofosbuvir durante 12 semanas en un estudio clínico de Fase 2, un participante sufrió recidiva. Dicho sujeto tuvo una sustitución NS5A Y93H emergente del tratamiento.

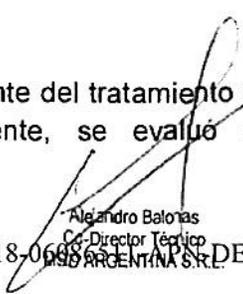
#### Resistencia cruzada *in vitro*

Elbasvir es activo *in vitro* contra las sustituciones NS5A en genotipo 1a, M28V y Q30L, sustituciones en genotipo 1b, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C, y de la sustitución en genotipo 4, M31V, que confieren resistencia a otros inhibidores de NS5A. En general, otras sustituciones NS5A que confieren resistencia a los inhibidores de NS5A también pueden conferir resistencia a elbasvir. Las sustituciones NS5A que confieren resistencia a elbasvir pueden reducir la actividad antiviral de otros inhibidores de NS5A. Elbasvir es totalmente activo contra sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la proteasa NS3/4A: T54S, Q80K, R155K, A156T/V, D168V y D168Y. Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones NS3 en genotipo 1a que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, A156S, D168S, I170T/V. Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones NS3 en genotipo 1b que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Algunas sustituciones NS3 en A156 y D168 confieren actividad antiviral reducida a grazoprevir como así también a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. Grazoprevir es totalmente activo contra variantes asociadas a resistencia seleccionadas por inhibidores NS5A: L31I/M/V e Y93H. Las sustituciones asociadas con resistencia a los inhibidores NS5B son susceptibles a elbasvir o grazoprevir.

#### Persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de las sustituciones de aminoácidos emergente del tratamiento de elbasvir y grazoprevir en NS5A y NS3, respectivamente, se evaluó en

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06886321-PS-DERM#ANMAT



175

participantes infectados por el genotipo 1 en estudios de Fase 2 y 3 cuyo virus tuvo una sustitución asociada con resistencia emergente del tratamiento en el objetivo del fármaco, y con datos disponibles hasta al menos 24 semanas post tratamiento inclusive.

Las sustituciones asociadas con resistencia NS5A emergentes del tratamiento por lo general fueron más persistentes que las sustituciones asociadas con resistencia NS3. Entre los participantes infectados por el genotipo 1 que tenían una o más sustituciones asociadas con resistencia NS5A emergentes del tratamiento, tales sustituciones llegaron a ser indetectables a la semana 12 del seguimiento en sólo 5% (2/44) de los participantes, y en 0% (0/12) de los participantes con datos a la semana 24 del seguimiento.

Entre los participantes infectados por el genotipo 1 con sustituciones asociadas a resistencia NS3 emergentes del tratamiento, tales sustituciones llegaron a ser indetectables a la semana de seguimiento 24 en 67% (10/15) de los participantes, basándose en la secuenciación de la población.

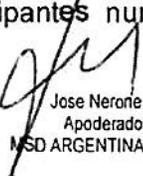
Dada la cantidad limitada de participantes infectados por los genotipos 3 y 4 con sustituciones asociadas a resistencia NS5A y NS3, no se pudo determinar ninguna tendencia en la persistencia de sustituciones emergentes del tratamiento en dichos genotipos.

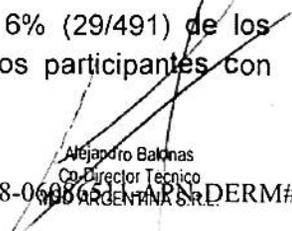
#### Efecto de los polimorfismos basales del VHC sobre la respuesta al tratamiento

Se llevaron a cabo análisis en estudios clínicos de Fase 2 y 3 de ZEPATIER, o elbasvir + grazoprevir, con o sin ribavirina, para explorar la asociación entre los polimorfismos NS5A y/o NS3 y la respuesta al tratamiento en participantes que lograron SVR o que sufrieron fracaso virológico (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**), y para quienes se disponía de secuencias basales. Se evaluaron los polimorfismos NS5A basales en la posición 28, 30, 31, 58, y 93. Se evaluaron los polimorfismos NS3 basales en las posiciones 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, y 175. Comparado con un replicón del VHC de genotipo 1a de referencia, las sustituciones NS5A siguientes redujeron la actividad antiviral de elbasvir en más de 5 veces: M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N.

#### Genotipo 1a

En los análisis en conjunto de participantes infectados por el genotipo 1a, se identificaron polimorfismos NS5A basales que confieren más de 5 veces de reducción de la actividad antiviral del elbasvir *in vitro*, en 6% (29/491) de los participantes nunca antes tratados, y en 8% (26/334) de los participantes con

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-0698651-APN-~~DERM~~#ANMAT

F16

experiencia en tratamientos. Entre los participantes nunca antes tratados, se logró SVR en 98% (432/439) de los participantes sin polimorfismos NS5A basales, y en 55% (16/29) de los participantes con polimorfismos NS5A basales que confieren más de 5 veces de reducción en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*. Entre los participantes con experiencia en tratamientos, se logró SVR en 99% (291/295) de los participantes sin polimorfismos NS5A basales, y en 50% (13/26) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales que confieren más de 5 veces de reducción en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS3, incluido Q80K, antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 1a.

#### Genotipo 1b

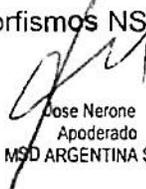
En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS5A antes del comienzo del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes nunca antes tratados, infectados por el genotipo 1b. Los polimorfismos NS5A que confieren una reducción superior a 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro* se detectaron en 14% (36/259) de los participantes con experiencia en tratamientos. Se logró SVR en 100% (223/223) de los participantes sin polimorfismos NS5A basales, y en 86% (31/36) de los participantes con polimorfismos NS5A basales que confieren una reducción superior a 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 1b.

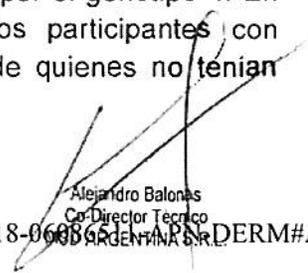
#### Genotipo 4

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS5A antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 4.

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes nunca antes tratados infectados por el genotipo 4. Se identificaron polimorfismos NS3 basales por secuenciación de la población en 19% (7/36) de los participantes con experiencia en tratamientos infectados por el genotipo 4. En dichos participantes, se logró SVR en 100% (7/7) de los participantes con polimorfismos NS3 basales, comparado con 86% (25/29) de quienes no tenían polimorfismos NS3 basales.



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balones  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06869291-AR#DERM#ANMAT



177

### Genotipo 3

En un estudio de Fase 2 (C-SWIFT) de ZEPATIER con sofosbuvir, la presencia de polimorfismos NS5A antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 3. Los polimorfismos NS5A basales se identificaron por secuenciación de la población en 12% (3/25) de los participantes nunca antes tratados infectados por el genotipo 3. En dichos participantes, se logró SVR en 100% (3/3) de los participantes con polimorfismos NS5A basales, comparado con 95% (21/22) en quienes no tenían polimorfismos NS5A.

En dicho análisis, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes nunca antes tratados, infectados por el genotipo 3.

A ningún participante se le detectaron polimorfismos NS5B basales.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Dado que ZEPATIER es un producto de combinación de dosis fija, no es posible ajustar la dosis recomendada.

### **Regímenes de dosis recomendados en adultos**

ZEPATIER es un producto de combinación de dos fármacos de dosis fija que contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir, en un comprimido único. La posología recomendada de ZEPATIER es un comprimido por vía oral una vez por día, con o sin alimentos (consulte la Tabla 11 y la sección **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). Para esta combinación de dosis fija no se pueden realizar ajustes en la dosis.

### Régimen y duración del tratamiento

La Tabla 11 proporciona el régimen y la duración de tratamiento recomendados para ZEPATIER, basándose en la población de pacientes y el genotipo en individuos con una única infección por el VHC.

**Tabla 11- Regímenes de posología y duraciones recomendados para ZEPATIER para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica en pacientes con o sin cirrosis**

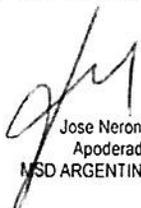
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06889271-APN-  
DERM#ANMAT

Tratamiento <sup>♦</sup>	Duración
<b>TN<sup>♠</sup> o recidivantes PR-TE<sup>β</sup> de genotipo 1 o 4; Recidivantes PI/PR-TE<sup>†</sup> de genotipo 1</b>	
ZEPATIER	12 semanas <i>(8 semanas se puede considerar en pacientes nunca antes tratados de genotipo 1b<sup>†</sup> sin fibrosis ni cirrosis significativa<sup>‡</sup>)</i>
<b>Fracasos virológicos durante el tratamiento en PR-TE o PI/PR-TE de genotipo 1<sup>§</sup></b> <b>Fracasos virológicos durante el tratamiento en PR-TE de genotipo 4</b>	
Genotipo 1b <sup>†</sup> (PR-TE o PI/PR-TE) ZEPATIER	12 semanas
Genotipo 1a (PR-TE o PI/PR-TE), o Genotipo 4 (PR-TE) ZEPATIER con ribavirina <sup>¶</sup> , <sup>#</sup>	16 semanas
<b>Genotipo 3 TN</b>	
ZEPATIER con sofosbuvir <sup>§</sup>	12 semanas
<p><sup>♦</sup> Para encontrar instrucciones de posología específicas, consulte el prospecto de los productos medicinales utilizados en combinación con ZEPATIER.</p> <p><sup>♠</sup> TN: pacientes nunca antes tratados.</p> <p><sup>β</sup> PT-TE: pacientes que fracasaron con el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina.</p> <p><sup>†</sup> PI/ PR-TE: Pacientes que fracasaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.</p> <p><sup>‡</sup> Incluye a los pacientes con subtipos conocidos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b.</p> <p><sup>‡</sup> Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa, según lo determinado mediante biopsia hepática (es decir, METAVIR F0-F2), o mediante pruebas no invasivas.</p> <p><sup>§</sup> Los fracasos virológicos durante el tratamiento son aquellos pacientes que tuvieron respuesta nula, respuesta parcial, rebrote viral o reactivación viral, o intolerancia al tratamiento previo.</p> <p><sup>¶</sup> En estudios clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (&lt; 66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg= 1000 mg/día, 81 a 105 kg= 1200 mg/día, &gt; 105 kg = 1400 mg/día), y se administró en dos dosis divididas con alimentos. Para obtener mayor información sobre la posología de ribavirina y modificaciones de la dosis, consulte la información de prescripción de ribavirina.</p> <p><sup>#</sup> Los pacientes con deterioro renal grave (Tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con enfermedad renal en estadio terminal (ERET) deben recibir ZEPATIER durante 12 semanas sin ribavirina (consulte la sección POSOLOGÍA Y FORMA ADMINISTRACIÓN, Deterioro renal grave y ERET).</p> <p><sup>§</sup> Consulte la subsección Deterioro renal grave y Enfermedad renal en estadio terminal (ERET).</p>	

### Coinfección VHC/ VIH 1

La seguridad y eficacia de ZEPATIER se ha determinado en pacientes coinfectados con el VIH 1 nunca antes tratados con el VHC de genotipos 1 y 4, como así también en pacientes con experiencia en tratamientos con el VHC de

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
IF-2018-06865141-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT

genotipo 1. La recomendación de posología para estos pacientes es la misma que figura en la Tabla 11.

#### **Deterioro renal grave y ERET**

En pacientes con genotipo 1 y con deterioro renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o con ERET, incluidos los pacientes en hemodiálisis, administre ZEPATIER sin ribavirina, de acuerdo a las duraciones de tratamiento que figuran en la Tabla 11 (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**). Para pacientes con genotipo 1a y experiencia en tratamientos con fracaso virológico durante el tratamiento y deterioro renal grave o ERET, se puede considerar un tratamiento de 12 semanas de duración con ZEPATIER sin ribavirina (consulte la sección **ESTUDIOS CLÍNICOS**).

No se han establecido aún la seguridad y eficacia de ZEPATIER en pacientes con genotipo 4, como así tampoco de ZEPATIER con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 y deterioro renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o con ERET, incluidos los pacientes en hemodiálisis.

#### **Deterioro hepático**

ZEPATIER se puede utilizar según lo recomendado en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). ZEPATIER está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B y C) debido al incremento significativo previsto en la concentración de grazoprevir en plasma (consulte las secciones **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepáticas, y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no han sido establecidas en pacientes en espera de un trasplante de hígado, ni en receptores de trasplante de hígado. La concentración plasmática de grazoprevir se ve incrementada si se coadministra ZEPATIER con ciclosporina. La coadministración de ciclosporina está contraindicada (consulte la sección **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

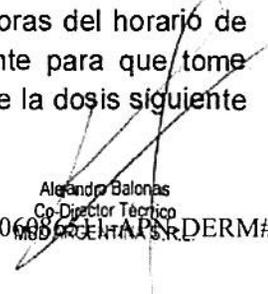
#### **Coinfección con el VHC/ VHB (virus de la hepatitis B)**

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se han estudiado en pacientes coinfectados con VHC/ VHB.

#### **Dosis omitida**

En caso de omitir una dosis de ZEPATIER dentro de las 16 horas del horario de toma usual del fármaco, se debe dar instrucciones al paciente para que tome ZEPATIER tan pronto como le resulte posible, y que luego tome la dosis siguiente

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-0608641-APN-DERM#ANMAT

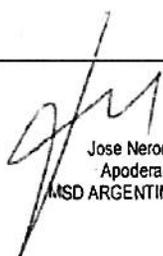
en el horario habitual. Si transcurrieron más de 16 horas desde la toma usual de ZEPATIER, entonces se debe dar instrucciones al paciente de NO tomar la dosis omitida, y de tomar la dosis siguiente de acuerdo al cronograma usual. Los pacientes deben recibir instrucciones de no duplicar la dosis.

### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes hipersensibles a este fármaco, o a cualquiera de los ingredientes presentes en la formulación
- Si ZEPATIER se administra con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones para ribavirina o sofosbuvir también resultan de aplicación al régimen de combinación. Consulte la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para obtener un listado de sus contraindicaciones.
- ZEPATIER está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales, REACCIONES ADVERSAS, y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).
- ZEPATIER está contraindicado con inhibidores del polipéptido 1B transportador de aniones orgánicos (OATP1B), inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A), o efavirenz.

**Tabla 1 - Fármacos contraindicados con ZEPATIER**

Mecanismo de interacción	Comentario clínico	Fármacos contraindicados con ZEPATIER*
Inhibición de OATP1B por parte del fármaco coadministrado	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT por incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir seguido de disminuciones de las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir durante su coadministración continuada (debido a una fuerte inducción del CYP3A)	Antimicobacterianos rifampina
	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT con inhibidores OATP1B que se	Medicaciones contra el VIH Atazanavir Darunavir



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balones  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06086513-AR#DERM#ANMAT

	sabe o se espera que incrementen significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.	Lopinavir Saquinavir Tipranavir  Inmunosupresores Ciclosporina
Inducción potente de CYP3A por parte del fármaco coadministrado	Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica a ZEPATIER por disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir.	Anticonvulsivantes fenitoína, carbamazepina Productos a base de hierbas Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Medicaciones contra el VIH efavirenz†
<p>* Esta tabla no es una lista exhaustiva de todos los fármacos que inducen CYP3A. Esta tabla puede no incluir todos los inhibidores OATP1B que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir</p> <p>† Efavirenz está incluido como inductor potente de CYP3A en esta tabla, ya que su coadministración redujo la exposición a grazoprevir en <math>\geq 80\%</math> (consulte la Tabla 10).</p>		

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Potencial para reactivar el virus de Hepatitis B (VHB):** Examine a todos los pacientes para detectar evidencia de infección de HBV actual o previa antes de iniciar el tratamiento con ZEPATIER. Se han notificado casos de reactivación del VHB, incluidos aquellos que resultan en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, durante el tratamiento para el virus de la hepatitis C (VHC) y / o postratamiento con regímenes que contienen antivirales de acción directa (DAA, por sus siglas en inglés) en pacientes co-infectados con VHB (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)

#### General

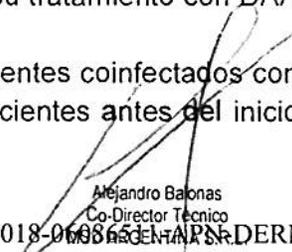
Dado que ZEPATIER es una combinación de dosis fija, no es posible realizar ajustes a la dosis recomendada.

#### Potencial para reactivar el virus de la Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación del VHB, incluidos aquellos que resultan en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, en pacientes coinfectados con VHC / VHB que estaban siendo tratados o terminaron su tratamiento con DAA (antivirales de acción directa).

Para disminuir el riesgo de reactivación del VHB en los pacientes coinfectados con VHB, debe realizarse un examen del VHB en todos los pacientes antes del inicio

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-01086521-APN-#ANMAT



102

del tratamiento para el VHC. Los pacientes con serología positiva para el VHB (HBsAg positivo) y los pacientes con evidencia serológica de infección por VHB resuelta (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo) deben ser monitoreados y tratados de acuerdo a las guías clínicas vigentes para manejar el potencial de reactivación del VHB. (Ver Advertencias y Precauciones, Monitoreo y Pruebas de Laboratorio).

#### **Riesgos asociados con la combinación con ribavirina**

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, incluso la advertencia de evitar un embarazo, también resultan de aplicación a este régimen de combinación. Consulte la información para prescribir de ribavirina para obtener una lista de las advertencias y precauciones para dicho producto.

#### **Riesgos asociados con la combinación con sofosbuvir**

Si ZEPATIER es administrado con sofosbuvir, las advertencias y precauciones para sofosbuvir también resultan de aplicación a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de sofosbuvir para obtener una lista de las advertencias y precauciones para dicho producto.

#### **Interacciones medicamentosas**

La coadministración de ZEPATIER con inhibidores de OATP1B puede incrementar en forma significativa las concentraciones plasmáticas de grazoprevir, y está contraindicada (consulte **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

El uso concomitante de ZEPATIER e inductores potentes de CYP3A o efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, y conducir a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER. Por lo tanto, el uso de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicado (consulte **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

El uso concomitante de ZEPATIER e inductores moderados de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, y conducir a una reducción en el efecto terapéutico de ZEPATIER. Por lo tanto, el uso de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A no se recomienda.

El uso concomitante de ZEPATIER e inhibidores potentes de CYP3A incrementa las concentraciones de elbasvir y grazoprevir. La coadministración de ZEPATIER con ciertos inhibidores potentes de CYP3A no se recomienda.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06861-APN-DERM#ANMAT



B4

deterioro hepático moderado o severo (Child-Pugh B y Child-Pugh C, respectivamente) debido a la falta de experiencia de seguridad y eficacia clínicas en estas poblaciones de pacientes, el incremento previsto en la exposición a grazoprevir (aproximadamente 5 o 12 veces, respectivamente), y el mayor riesgo de elevaciones tardías de ALT (consulte las secciones **CONTRAINDICACIONES** y **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

#### **Pacientes con trasplante de hígado**

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes que esperan un trasplante de hígado, ni en receptores de trasplante hepático.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Mujeres embarazadas**

Mientras se reciba ZEPATIER se debe evitar el embarazo, ya que no existe información sobre el uso de ZEPATIER en mujeres embarazadas. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen a su médico de inmediato en caso de embarazo. ZEPATIER no debe ser utilizado durante el embarazo, salvo que el beneficio potencial justifique el riesgo probable para el feto.

Elbasvir: En ratas o conejos no se ha observado ningún efecto sobre el desarrollo embrionario, ni toxicidad materna, cuando a las hembras se les administró elbasvir hasta la dosis más alta analizada (aproximadamente 9 y 17 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente). En ambas especies, elbasvir demostró cruzar la placenta. En el estudio pre y post natal, no se observó ningún efecto en la cría de la rata al ser expuesta in utero (a través de la administración a la madre) y durante la lactancia (a través de la leche materna) hasta la mayor exposición materna analizada (aproximadamente 9 veces la dosis clínica basada en el AUC).

Grazoprevir: En ratas o conejos no se observó toxicidad embrionario en el desarrollo ni materna, cuando se administró grazoprevir a las madres hasta la dosis más alta analizada (aproximadamente 110 y 39 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente). En ambas especies, grazoprevir demostró cruzar la placenta. En el estudio pre y post natal, no se observó ningún efecto en la cría de la rata al exponerla in utero (a través de la administración a la madre) y durante la lactancia (a través de la leche materna) hasta la mayor exposición materna analizada (aproximadamente 79 veces la dosis clínica basada en el AUC).



José Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06086-2018-APN-#ANMAT

### **Lactancia**

No existen datos en seres humanos como para evaluar si ZEPATIER es excretado en la leche materna humana. No se puede excluir que el recién nacido/ bebé no corra riesgos, por lo tanto se deben dar instrucciones a las madres de no amamantar si reciben ZEPATIER. Elbasvir y grazoprevir son excretados en la leche de ratas en periodo de lactancia. Las concentraciones de elbasvir eran más altas y las concentraciones de grazoprevir más bajas en la leche que en el plasma materno en ratas.

### **Fertilidad**

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de elbasvir y grazoprevir sobre la fertilidad. En ratas, elbasvir y grazoprevir no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad cuando se los sometió a análisis a dosis aproximadamente 9 y 117 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente.

### **Población pediátrica (< 18 años)**

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se han establecido en pacientes pediátricos de menos de 18 años.

### **Población geriátrica (> 65 años)**

Los estudios clínicos de ZEPATIER con o sin ribavirina incluyeron 187 participantes de 65 años y mayores. Si bien se observaron concentraciones plasmáticas más altas de elbasvir y grazoprevir en dichos participantes, no se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los sujetos de 65 años y mayores, y los más jóvenes (consulte la sección **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

### **Deterioro renal**

En pacientes con deterioro renal grave ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), o con enfermedad renal en estadio terminal (ERET), incluidos los pacientes en hemodiálisis, se recomienda administrar ZEPATIER sin ribavirina (consulte las secciones **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balcnas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06993-AR-APS-DE-**DERM#ANMAT**



### Otros genotipos del virus de la hepatitis C (VHC)

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no han sido establecidas en pacientes infectados con los genotipos 2, 5, y 6 del VHC (consulte la sección INDICACIONES).

### Coinfección VHC/ VIH-1

La coadministración de ZEPATIER con inhibidores de OATP1B (inclusive los inhibidores de la proteasa del VIH) que se espera o se sabe que aumentan significativamente la concentración plasmática de grazoprevir está contraindicada. El uso de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicado. El uso de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A y con la combinación de dosis fija elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ fumarato de disoproxilo de tenofovir no está recomendado (consulte la sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

### Coinfección VHC/ VHB (Virus de la hepatitis B)

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha estudiado en individuos coinfectados con VHC/ VHB. Se ha notificado la reactivación del VHB durante el tratamiento y el post-tratamiento con DAA en pacientes co-infectados con VHB que no estaban recibiendo tratamiento para la infección por VHB (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B).

### Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

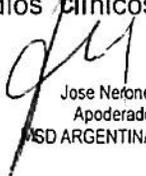
Los pacientes co-infectados deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y de laboratorio (por ejemplo, HBsAg, anti-HBc, ADN del VHB, niveles de aminotransferasa sérica, bilirrubina) de reactivación del VHB o la erupción de la hepatitis durante y después del tratamiento según sea clínicamente apropiado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B).

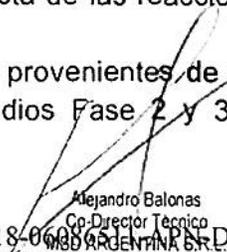
## REACCIONES ADVERSAS

### Reseña de las reacciones adversas al fármaco

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina o sofosbuvir, consulte la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para obtener una lista de las reacciones adversas asociadas a dichos fármacos.

El resumen de seguridad de ZEPATIER se basó en datos provenientes de dos estudios clínicos controlados con placebo y de ocho estudios Fase 2 y 3 no

  
Jose Nefone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06080511-APN-DERM#ANMAT



**ZEPATIER en participantes con enfermedad renal crónica avanzada**

La seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación con placebo en participantes con enfermedad renal crónica avanzada (deterioro renal grave o ERET, incluidos los pacientes en hemodiálisis) e infección por HCC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en 235 participantes (C-SURFER) (consulte la sección **ESTUDIOS CLÍNICOS**). Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, que se produjeron con una asiduidad  $\geq 10\%$  en participantes tratados con ZEPATIER fueron náuseas y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. Ningún participante sufrió reacciones adversas serias, ni discontinuó el tratamiento por reacciones adversas.

**Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos**

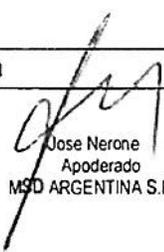
*Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en ellos pueden no reflejar las observadas en la práctica, y no se deben comparar con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas al fármaco proveniente de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco, y para aproximar las tasas.*

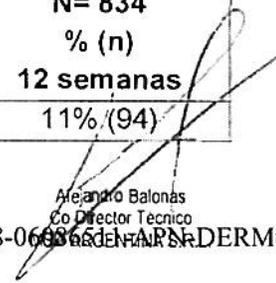
**Reacciones adversas en participantes que reciben ZEPATIER solamente**

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas (eventos adversos cuya causalidad fue evaluada por el investigador como relacionada, todos los grados) que tuvieron lugar con una frecuencia  $\geq 5\%$  en participantes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en el estudio C-EDGE TN, o con ZEPATIER durante 12 semanas, en el análisis en conjunto de estudios clínicos Fase 2 y 3.

**Tabla 2- Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia  $\geq 5\%$  en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en C-EDGE TN, o con ZEPATIER durante 12 semanas, en los estudios clínicos Fase 2 y 3 tomados en conjunto**

	C-EDGE-TN		En conjunto <sup>†</sup>
	ZEPATIER N= 316 % (n) 12 semanas	Placebo N= 105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER N= 834 % (n) 12 semanas
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balóns  
 Co Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06865 del ARN DERM#ANMAT

109

Cefalea	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Náuseas	4% (14)	5% (5)	5% (43)
† Incluye los estudios C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, y P058			

El tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron comparables entre los sujetos tratados con ZEPATIER durante 8, 12, o 16 semanas.

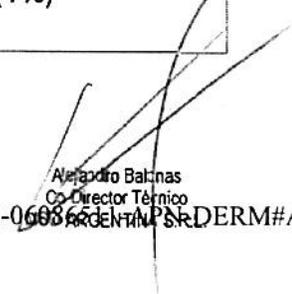
**Reacciones adversas al fármaco frecuentes en estudios clínicos ( $\geq 1\%$  a  $< 5\%$ )**

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en un análisis en conjunto de estudios clínicos Fase 2 y 3 con una frecuencia de  $\geq 1\%$  a  $< 5\%$  en participantes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas se detallan a continuación por sistema del organismo (Tabla 3).

**Tabla 3 - Eventos adversos que tuvieron lugar con una frecuencia  $\geq 1\%$  a  $< 5\%$  en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER durante 12 semanas, en los estudios clínicos Fase 2 y 3 tomados en conjunto**

Sistema del organismo	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal (2%), dolor abdominal superior (2%), constipación (2%), diarrea (3%), boca seca (1%), vómitos (1%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia (4%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Disminución del apetito (2%)
Trastornos musculoesqueléticos y el tejido conjuntivo:	Artralgia (2%), mialgia (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareos (2%)
Trastornos psiquiátricos:	Ansiedad (1%), depresión (1%), insomnio (3%), irritabilidad (2%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	Alopecia (1%) Prurito (1%)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balinas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06865 del A.P.S. DERM#ANMAT

Reacciones adversas en participantes que recibieron ZEPATIER con ribavirina

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas que tuvieron lugar en el estudio C-EDGE TE con una frecuencia  $\geq 5\%$  en participantes tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas.

**Tabla 4 - Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia  $\geq 5\%$  en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER + ribavirina durante 16 semanas en el estudio C-EDGE TE**

	<b>C-EDGE TE</b> <b>ZEPATIER + ribavirina</b> <b>N= 106</b> <b>% (n)</b> <b>16 semanas</b>
Fatiga	25% (27)
Cefalea	17% (18)
Anemia	16% (17)
Náuseas	12% (3)
Prurito	9% (10)
Astenia	8% (9)
Dispepsia	6% (6)
Disnea	8% (9)
Disminución de la hemoglobina	7% (7)
Disnea de esfuerzo	6% (6)
Insomnio	6% (6)
Mialgia	6% (6)
Vómitos	6% (6)
Disminución del apetito	5% (5)
Tos	5% (5)
Irritabilidad	5% (5)
Exantema	5% (5)

Reacciones adversas al fármaco frecuentes en estudios clínicos ( $\geq 1\%$  a  $< 5\%$ )

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en el estudio C-EDGE TE con una frecuencia  $\geq 1\%$  a  $< 5\%$  en participantes tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas se enumeran a continuación por sistema del organismo (Tabla 5).

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balchias  
 Co-Director Técnico  
 IF-2018-06066562-APN-PS-  
 DERM#ANMAT

**Tabla 5- Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia de  $\geq 1$  a  $< 5\%$  en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER + ribavirina durante 16 semanas en el estudio C-EDGE TE**

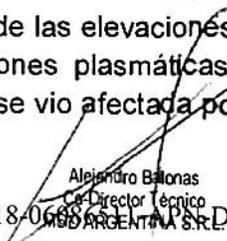
Sistema del organismo	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos del sistema hemático y linfático:	Anemia hemolítica (2%)
Trastornos cardiacos:	Palpitaciones (2%)
Trastornos oculares:	Ictericia ocular (2%)
Trastornos gastrointestinales:	Dolor abdominal (2%), constipación (3%), diarrea (4%), flatulencia (2%)
Trastornos hepatobiliares:	Hiperbilirrubinemia (2%)
Análisis de laboratorio:	Disminución del nivel de hematocrito (2%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Artralgia (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareo (3%), disgeusia (3%), letargo (2%), deterioro de la memoria (2%), presincope (2%)
Trastornos psiquiátricos:	Ansiedad (2%), depresión (3%), trastornos del sueño (3%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	Alopecia (3%), sequedad de la piel (4%), prurito generalizado (2%), exantema maculo-papular (2%)

**Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica en participantes que recibieron ZEPATIER con o sin ribavirina**

*Elevaciones de ALT en suero*

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento,  $< 1\%$  (13/1690) de los participantes sufrió elevaciones de ALT de niveles normales a mayores a 5 veces el ULN, por lo general a la semana 8 de tratamiento o después de ella (tiempo de inicio promedio 10 semanas, rango 6 a 12 semanas). La mayoría de las elevaciones de ALT se resolvieron durante el transcurso del tratamiento con ZEPATIER o después de finalizado el mismo. La frecuencia de las elevaciones de ALT fue mayor en participantes con mayores concentraciones plasmáticas de grazoprevir. La incidencia de elevaciones tardías de ALT no se vio afectada por la

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Ballonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06986511-APSR-DEDERM#ANMAT



BZ

duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones de ALT. (Consulte las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepáticas, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

#### *Elevaciones en bilirrubina sérica*

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, independientemente de la duración, se observaron elevaciones en el nivel de bilirrubina superiores a 2,5 veces el ULN en 6% de los participantes que recibían ZEPATIER con ribavirina, comparado con < 1% en quienes recibían ZEPATIER solo. Dichos aumentos en el nivel de bilirrubina fueron predominantemente en bilirrubina indirecta, y, por lo general, se observaron en asociación con la coadministración de ribavirina. Las elevaciones en bilirrubina típicamente no estuvieron asociadas con elevaciones en el nivel de ALT en suero.

#### *Disminuciones en hemoglobina*

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, el cambio promedio desde el basal en los niveles de hemoglobina en participantes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas fue -0,19 mmol/l (-0,3 g/dl), y con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas fue aproximadamente -1,37 mmol/l (-2,2 g/dl). El nivel de hemoglobina declinó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneció bajo durante el resto del tratamiento, y se normalizó a niveles basales durante el seguimiento.

Menos de 1% de los participantes tratados con ZEPATIER con ribavirina presentaron disminuciones en los niveles de hemoglobina a menos de 5,28 mmol/l (8,5 g/dl) durante el tratamiento. Ninguno de los sujetos tratados con ZEPATIER solamente tuvo niveles de hemoglobina inferiores a 5,28 mmol/l (8,5 g/dl).

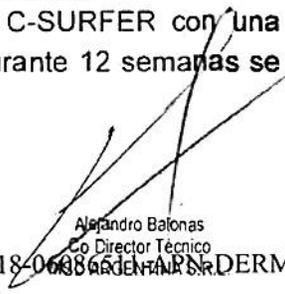
#### ZEPATIER en participantes con coinfección por el VHC/ VIH-1

El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en participantes con coinfección por el VHC/ VIH-1 (n= 298) fueron comparables a los de los participantes sin coinfección por el VHC/ VIH-1.

#### ZEPATIER en participantes con enfermedad renal crónica avanzada

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en el estudio C-SURFER con una frecuencia  $\geq 5\%$  en participantes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas se presentan en la Tabla 6.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Batonas  
Co Director Técnico  
IF-2018-06864561-AR-SECRETARÍA DE SALUD  
DERM#ANMAT

R3

**Tabla 6- Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia  $\geq$  5% en participantes con enfermedad renal crónica avanzada e infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER en el estudio C-SURFER**

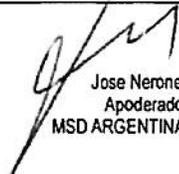
	<b>ZEPATIER N= 122 % (n) 12 semanas</b>	<b>Placebo N= 113 % (n) 12 semanas</b>
Náuseas	11% (14)	8% (9)
Cefalea	11% (14)	5% (6)
Fatiga	5% (6)	8% (9)

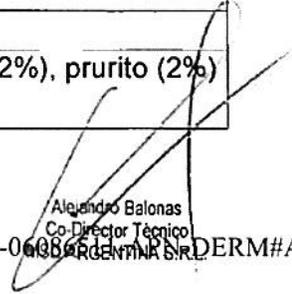
Reacciones adversas al fármaco frecuentes en estudios clínicos ( $\geq$  1% a < 5%)

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en el estudio C-SURFER con una frecuencia de  $\geq$ 1% a < 5% en participantes durante el tratamiento con ZEPATIER durante 12 semanas se enumeran a continuación por sistema del organismo (Tabla 7).

**Tabla 7- Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia de  $\geq$  1% a < 5% en participantes con enfermedad renal crónica avanzada e infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER en el estudio C-SURFER**

<b>Sistema del organismo</b>	<b>Reacciones adversas al fármaco (%)</b>
Trastornos auditivos y del laberinto:	Tinnitus (2%)
Trastornos gastrointestinales:	Diarrea (2%), sequedad bucal (2%), dispepsia (2%), flatulencia (2%), vómitos (2%)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:	Astenia (4%)
Análisis de laboratorio:	Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre (2%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Disminución del apetito (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareo (3%)
Trastornos psiquiátricos:	Insomnio (4%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	Sudoración nocturna (2%), prurito (2%)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-00086641-PS-DE-#ANMAT

### Reacciones adversas en participantes que recibieron ZEPATIER con sofosbuvir

La seguridad de ZEPATIER con sofosbuvir en participantes con hepatitis C crónica de genotipo 3 nunca antes tratados, se evaluó en 143 participantes (población de seguridad del estudio C-SWIFT). No se informó ninguna reacción adversa con una frecuencia  $\geq 5\%$ . Las reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia de  $\geq 1\%$  a  $< 5\%$  fueron diarrea (1%), fatiga (1%), náuseas (2%), y cefalea (3%). Ningún participante tratado con ZEPATIER tuvo reacciones adversas serias, y tampoco ningún participante discontinuó permanentemente el tratamiento por reacciones adversas (consulte la sección **ESTUDIOS CLÍNICOS**).

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### Reseña

(Consulte también la sección **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Como ZEPATIER contiene elbasvir y grazoprevir, es probable que con ZEPATIER se produzcan interacciones ya identificadas con dichos agentes individualmente.

### Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER

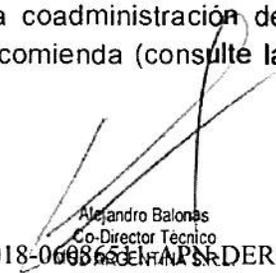
Grazoprevir es un sustrato de los transportadores de fármacos OATP1B. La coadministración de ZEPATIER con fármacos que inhiben a dichos transportadores puede generar un aumento importante en la concentración plasmática de grazoprevir, componente de ZEPATIER. Por ende, la coadministración de ZEPATIER con inhibidores de OATP1B está contraindicada (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**).

Elbasvir y grazoprevir son sustratos de CYP3A y P-gp. La coadministración de inductores potentes de CYP3A o efavirenz con ZEPATIER puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. La coadministración de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicada (consulte la sección **CONTRAINDICACIONES**).

La coadministración de inductores moderados de CYP3A con ZEPATIER puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. La coadministración de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A no se recomienda (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balones  
Co-Director Técnico  
IF-2018-06865317-PS-  
DERM#ANMAT

La coadministración de ZEPATIER con inhibidores potentes de CYP3A aumenta las concentraciones de elbasvir y grazoprevir. La coadministración de ZEPATIER con ciertos inhibidores potentes de CYP3A no se recomienda (consulte la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La coadministración de ZEPATIER con inhibidores de P-gp se prevé que tendrá un efecto mínimo sobre las concentraciones plasmáticas de ZEPATIER.

#### Efectos de ZEPATIER sobre otros fármacos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) transportadora de fármacos a nivel intestinal en seres humanos, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor de CYP3A *in vitro*, y grazoprevir es un inhibidor débil, aunque clínicamente no importante de CYP3A en seres humanos. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes de la dosis para sustratos de CYP3A cuando se los coadministra con ZEPATIER.

Grazoprevir no es inhibidor de P-gp *in vitro*, y elbasvir produce una inhibición intestinal mínima de Pgp en seres humanos. Por lo tanto, se pueden administrar sustratos de P-gp sin ajustes en la dosis cuando se coadministran con ZEPATIER. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores de OATP1B en seres humanos. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ZEPATIER como inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportadores de cationes orgánicos (OCT)2. *In vitro*, elbasvir y grazoprevir no inducen a CYP1A2, CYP2B6, ni CYP3A.

Dado que la función hepática puede verse afectada durante el tratamiento con ZEPATIER, se recomienda un monitoreo estrecho de los valores de INR en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

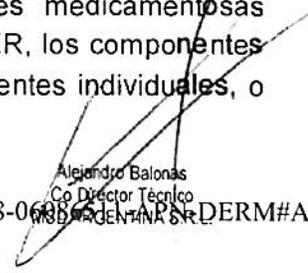
#### Interacciones medicamentosas

##### Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potenciales

Si se efectúan ajustes de las medicaciones concomitantes debido al tratamiento con ZEPATIER, las dosis se deben reajustar después de finalizada la administración de ZEPATIER.

La Tabla 8 ofrece un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios llevados a cabo con ZEPATIER, los componentes de ZEPATIER (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o

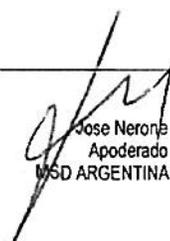
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-0688-2018-MSD-ARGENTINA-SR-L-ANMAT

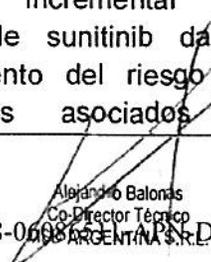


107

tenofovir <sup>†</sup> o alafenamida		fumarato de disoproxilo de tenofovir o alafenamida aumenta las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda su coadministración.
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con etravirina, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda su coadministración.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa<sup>#</sup>:</b>		
atorvastatina <sup>‡</sup>	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe exceder los 20 mg diarios cuando se coadministra con ZEPATIER. <sup>#</sup>
rosuvastatina <sup>‡</sup>	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de esta última. La dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg diarios cuando se coadministra con ZEPATIER. <sup>#</sup>
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	La coadministración de ZEPATIER con estas estatinas no ha sido estudiada, aunque puede incrementar las concentraciones de las estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina, y simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios al coadministrarlas con ZEPATIER.
<b>Inhibidores de kinasa</b>		
sunitinib	↑ sunitinib	La coadministración de ZEPATIER con sunitinib puede incrementar las concentraciones de sunitinib dando lugar a un aumento del riesgo de eventos adversos asociados al



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06986921-APN-**DERM**#ANMAT



componentes individuales de ZEPATIER sobre la exposición de los fármacos coadministrados. Para obtener información referida a las recomendaciones clínicas, consulte las secciones **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**, e **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, *Interacciones medicamentosas*.

Grazoprevir es un sustrato de OATP1B. La coadministración de ZEPATIER con fármacos que inhiban a los transportadores OATP1B pueden provocar un aumento clínicamente importante en las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.

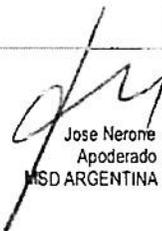
No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ZEPATIER como inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterases (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportadores de cationes orgánicos (OCT)2. *In vitro*, elbasvir y grazoprevir no indujeron a CYP1A2, CYP2B6, ni CYP3A. Un estudio de interacción clínica con montelukast confirmó que grazoprevir no es inhibidor de CYP2C8 (la isoforma CYP con la más baja IC<sub>50</sub> *in vitro*).

Elbasvir presenta una inhibición intestinal mínima de P-gp en seres humanos, y no produce ningún incremento clínicamente relevante de digoxina (un sustrato de P-gp), con un aumento de 11% en el AUC plasmático (consulte la Tabla 10). Grazoprevir no es un inhibidor de P-gp *in vitro*. Por lo tanto, se pueden administrar sustratos de P-gp sin realizar ajustes en la dosis al coadministrarlos con ZEPATIER.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama transportadora de fármacos (BCRP) a nivel intestinal en seres humanos, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP coadministrados. Ni elbasvir ni grazoprevir son inhibidores de OATP1B en seres humanos.

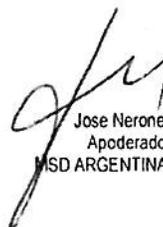
**Tabla 9 - Interacciones medicamentosas: Cambios en la farmacocinética de elbasvir o grazoprevir en presencia del fármaco coadministrado**

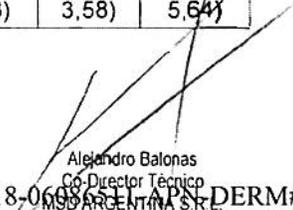
Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado	Régimen de GZR o/ y EBR	N	Relación de la media geométrica [IC 90%] de la PK de GZR y EBR con/ sin el fármaco coadministrado (sin efecto= 1,00)			
				AUC <sup>s</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>	
Antimicótico							
Ketoconazol	400 mg una vez por día	EBR 50 mg dosis única	7	EBR	1,80 (1,41; 2,29)	1,29 (1,00; 1,66)	1,89 (1,37; 2,60)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balinas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-0680211-ARN-DERM#ANMAT

	400 mg una vez por día	GZR 100 mg dosis única	8	GZR	3,02 (2,42; 3,76)	1,13 (0,77; 1,67)	---
Antimicobacteriano							
Rifampina	600 mg dosis única IV	EBR 50 mg dosis única	14	EBR	1,22 (1,06; 1,40)	1,41 (1,18; 1,68)	1,31 (1,12; 1,53)
	600 mg dosis única PO	EBR 50 mg dosis única	14	EBR	1,17 (0,98; 1,39)	1,29 (1,06; 1,58)	1,21 (1,03; 1,43)
	600 mg una vez por día PO	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,93 (0,75; 1,17)	1,16 (0,82; 1,65)	0,10 (0,07; 0,13)
	600 mg dosis única IV	GZR 200 mg dosis única	12	GZR	10,21 (8,68; 12,00)	10,94 (8,92; 13,43)	1,77 (1,40; 2,24)
	600 mg dosis única PO	GZR 200 mg dosis única	12	GZR	8,35 (7,38; 9,45) <sup>†</sup>	6,52 (5,16; 8,24)	1,62 (1,32; 1,98)
Antirretroviral VHC							
EBR	20 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	10	GZR	0,90 (0,63; 1,28)	0,87 (0,50; 1,52)	0,94 (0,77; 1,15)
GZR	200 mg una vez por día	EBR 20 mg una vez por día	10	EBR	1,01 (0,83; 1,24)	0,93 (0,76; 1,13)	1,02 (0,83; 1,24)
Inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir/ ritonavir	300 mg/ 100 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	4,76 (4,07; 5,56)	4,15 (3,46; 4,97)	6,45 (5,51; 7,54)
	300 mg/ 100 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	10,58 (7,78; 14,39)	6,24 (4,42; 8,81)	11,64 (7,96; 17,02)
Darunavir/ ritonavir	600 mg/ 100 mg dos veces por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	1,66 (1,35; 2,05)	1,67 (1,36; 2,05)	1,82 (1,39; 2,39)
	600 mg/ 100 mg dos veces por día	GZR 200 mg una vez por día	13	GZR	7,50 (5,92; 9,51)	5,27 (4,04; 6,86)	8,05 (6,33; 10,24)
Lopinavir/ ritonavir	400 mg/ 100 mg dos veces por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	3,71 (3,05; 4,53)	2,87 (2,29; 3,58)	4,58 (3,72; 5,64)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06686511-APN-DERM#ANMAT

201

	400 mg/ 100 mg dos veces por día	GZR 200 mg una vez por día	13	GZR	12,86 (10,25; 16,13)	7,31 (5,65; 9,45)	21,70 (12,99; 36,25)
Ritonavir <sup>†</sup>	100 mg dos veces por día	GZR 200 mg dosis única	10	GZR	2,03 (1,60; 2,56)	1,15 (0,60; 2,18)	1,88 (1,65; 2,14)
<b>Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH</b>							
Dolutegravir	50 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	12	EBR	0,98 (0,93; 1,04)	0,97 (0,89; 1,05)	0,98 (0,93; 1,03)
	50 mg dosis única	EBR 50 mg una vez + GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,81 (0,67; 0,97)	0,64 (0,44; 0,93)	0,86 (0,79; 0,93)
Raltegravir	400 mg dosis única	EBR 50 mg dosis única	10	EBR	0,81 (0,57; 1,17)	0,89 (0,61; 1,29)	0,80 (0,55; 1,16)
	400 mg dos veces por día	GZR 200 mg una vez por día	11	GZR	0,89 (0,72; 1,09)	0,85 (0,62; 1,16)	0,90 (0,82; 0,99)
<b>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH</b>							
Efavirenz	600 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	0,46 (0,36; 0,59)	0,55 (0,41; 0,73)	0,41 (0,28; 0,59)
	600 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,17 (0,13; 0,24)	0,13 (0,09; 0,19)	0,31 (0,25; 0,38)



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



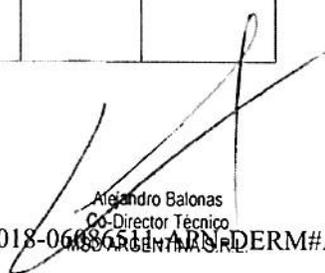
Alejandro Balonas  
Co Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06851-APN-**DERM#ANMAT**

202

Rilpivirina	25 mg una vez por día	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	19	EBR	1,07 (1,00; 1,15)	1,07 (0,99; 1,16)	1,04 (0,98; 1,11)
	25 mg una vez por día	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	19	GZR	0,98 (0,89; 1,07)	0,97 (0,83; 1,14)	1,00 (0,93; 1,07)
<b>Inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH</b>							
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	0,93 (0,82; 1,05)	0,88 (0,77; 1,00)	0,92 (0,81; 1,05)
	300 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,86 (0,65; 1,12)	0,78 (0,51; 1,18)	0,89 (0,78; 1,01)
<b>Régimen para el VIH: Régimen de dosis fija</b>							
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil fumarato	150 mg/150 mg/200 mg/300 mg una vez al día	EBR 50 mg/ GZR 100 mg una vez por día	21	EBR	2,18 (2,02; 2,35)	1,91 (1,77; 2,05)	2,38 (2,19; 2,60)
		EBR 50 mg/ GZR 100 mg una vez por día	21	GZR	5,36 (4,48; 6,43)	4,59 (3,70; 5,69)	2,78 (2,48; 3,11)
<b>Inmunosupresores</b>							
Ciclosporina	400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	EBR	1,98 (1,84; 2,13)	1,95 (1,84; 2,07)	2,21 (1,98; 2,47)
	400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	GZR	15,21 (12,83; 18,04)	17,00 (12,94; 22,34)	3,39 (2,82; 4,09)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06086511-ARN-DEPM#ANMAT



204

	20-150 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	1,03 (0,53; 1,97)	0,88 (0,36; 2,14)	0,77 (0,56; 1,04)
<b>Agentes reductores de ácido</b>							
Famotidina	20 mg dosis única	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	EBR	1,05 (0,92; 1,18)	1,11 (0,98; 1,26)	1,03 (0,91; 1,17)
	20 mg dosis única	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	GZR	1,10 (0,95; 1,28)	0,89 (0,71; 1,11)	1,12 (0,97; 1,30)
Pantoprazol	40 mg una vez por día	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	EBR	1,05 (0,93; 1,18)	1,02 (0,92; 1,14)	1,03 (0,92; 1,17)
	40 mg una vez por día	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	GZR	1,12 (0,96; 1,30)	1,10 (0,89; 1,37)	1,17 (1,02; 1,34)
<b>Aglutinantes de fosfato</b>							
Acetato de calcio	2668 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	EBR	0,92 (0,75; 1,14)	0,86 (0,71; 1,04)	0,87 (0,70; 1,09)
	2668 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	GZR	0,79 (0,68; 0,91)	0,57 (0,40; 0,83)	0,77 (0,61; 0,99)
Carbonato de sevelámero	2400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	EBR	1,13 (0,94; 1,37)	1,07 (0,88; 1,29)	1,22 (1,02; 1,45)
	2400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	GZR	0,82 (0,68; 0,99)	0,53 (0,37; 0,76)	0,84 (0,71; 0,99)



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-0686531-APN-DERM#ANMAT

205

Estatinas							
Atorvastatina	20 mg dosis única	GZR 200 mg una vez por día	9	GZR	1,26 (0,97; 1,64)	1,26 (0,83; 1,90)	1,11 (1,00; 1,23)
Pravastatina	40 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	12	EBR	0,98 (0,93; 1,02)	0,97 (0,89; 1,05)	0,97 (0,92; 1,02)
	40 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	1,24 (1,00; 1,53)	1,42 (1,00; 2,03)	1,07 (0,99; 1,16)
Rosuvastatina	10 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg dosis única	11	EBR	1,09 (0,98; 1,21)	1,11 (0,99; 1,26)	0,96 (0,86; 1,08)
	10 mg dosis única	GZR 200 mg una vez por día	11	GZR	1,16 (0,94; 1,44)	1,13 (0,77; 1,65)	0,93 (0,84; 1,03)
	10 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	11	GZR	1,01 (0,79; 1,28)	0,97 (0,63; 1,50)	0,95 (0,87; 1,04)
<p>Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; IV, intravenoso; PO, vía oral; EBR+GZR, administración de GZR y EBR como comprimidos separados; EBR/ GZR administración de EBR y GZR como comprimido de combinación de dosis fija única.</p> <p>§ AUC<sub>0-inf</sub> para dosis única; AUC<sub>0-24</sub> para una vez por día</p> <p>† AUC<sub>0-24</sub></p> <p>‡ No se han analizado dosis mayores de ritonavir en el estudio de interacción medicamentosa con GZR.</p>							

**Tabla 10 - Interacciones medicamentosas: Cambios en la farmacocinética para el fármaco coadministrado en presencia de elbasvir, grazoprevir, o elbasvir y grazoprevir coadministrados**

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06096-AR-PRN-DE-#ANMAT

Ldo

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado	Administración de EBR y/o GZR	Régimen de EBR y/o GZR	N	Relación de la media geométrica [IC 90%] de la PK del fármaco coadministrado con/ sin EBR y/o GZR (sin efecto= 1,00)		
					AUC <sup>s</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>valle</sub> <sup>†</sup>
Sustrato de P-gp							
Digoxina	Digoxina 0,25 mg dosis única	EBR	50 mg una vez por día	18	1,11 (1,02; 1,22)	1,47 (1,25; 1,73)	--
Sustrato de CYP3A							
Midazolam	Midazolam 2 mg dosis única	GZR	200 mg una vez por día	11	1,34 (1,29; 1,39)	1,15 (1,01; 1,31)	--
Sustrato de CYP2C8							
Montelukast	Montelukast 10 mg dosis única	GZR	200 mg una vez por día	23	1,11 (1,01; 1,20)	0,92 (0,81; 1,06)	1,39 (1,25; 1,56)
Antirretroviral VHC							
GS-331007	Sofosbuvir 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	1,13 (1,05; 1,21)	0,87 (0,78; 0,96)	1,53 (1,43; 1,63)
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	2,43 (2,12; 2,79) <sup>‡</sup>	2,27 (1,72; 2,99)	--
Inhibidor de la proteasa del VIH							
Atazanavir/ritonavir	Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	8	1,07 (0,98; 1,17)	1,02 (0,96; 1,08)	1,15 (1,02; 1,29)
	Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	11	1,43 (1,30; 1,57)	1,12 (1,01; 1,24)	1,23 (1,13; 1,34)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

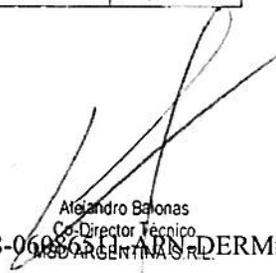
  
 Alejandro Balinas  
 Co-Director Técnico  
 IF-2018-00886501-AR-PR-~~DERM~~DERM#ANMAT

207

Darunavir/ ritonavir	Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	EBR	50 mg una vez por día	8	0,95 (0,86; 1,06)	0,95 (0,85; 1,05)	0,94 (0,85; 1,05)
	Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	GZR	200 mg una vez por día	13	1,11 (0,99; 1,24)	1,10 (0,96; 1,25)	1,00 (0,85; 1,18)
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	EBR	50 mg una vez por día	9	1,02 (0,93; 1,13)	1,02 (0,92; 1,13)	1,07 (0,97; 1,18)
	Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	GZR	200 mg una vez por día	13	1,03 (0,96; 1,16)	0,97 (0,88; 1,08)	0,97 (0,81; 1,15)
Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH							
Dolutegravir	Dolutegravir 50 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	12	1,16 (1,00; 1,34)	1,22 (1,05; 1,40)	1,14 (0,95; 1,36)
Raltegravir	Raltegravir 400 mg dosis única	EBR	50 mg dosis única	10	1,02 (0,81; 1,27)	1,09 (0,83; 1,44)	0,99 (0,80; 1,22) <sup>s</sup>
	Raltegravir 400 mg dos veces por día	GZR	200 mg una vez por día	11	1,43 (0,89; 2,30)	1,46 (0,78; 2,73)	1,47 (1,09; 2,00)
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH							
Efavirenz	Efavirenz 600 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	7	0,82 (0,78; 0,86)	0,74 (0,67; 0,82)	0,91 (0,87; 0,96)
	Efavirenz 600 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	11	1,00 (0,96; 1,05)	1,03 (0,99; 1,08)	0,93 (0,88; 0,98)
Rilpivirina	Rilpivirina 25 mg una vez por día	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	19	1,13 (1,07; 1,20)	1,07 (0,97; 1,17)	1,16 (1,09; 1,23)



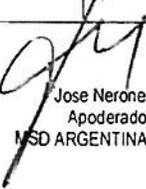
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



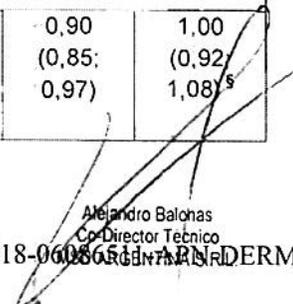
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06986511-AR#DERM#ANMAT

200

Inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH							
Tenofovir disoproxil fumarato	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	10	1,34 (1,23; 1,47)	1,47 (1,32; 1,63)	1,29 (1,18; 1,41)
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	1,18 (1,09; 1,28)	1,14 (1,04; 1,25)	1,24 (1,10; 1,39)
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	EBR + GZR	50 mg + 100 mg una vez al día	13	1,27 (1,20; 1,35)	1,14 (0,95; 1,36)	1,23 (1,09; 1,40)
Régimen para el VIH: Régimen de dosis fija							
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabina / Tenofovir disoproxil fumarato	Elvitegravir 150 mg una vez al día	EBR/ GZR	50 mg/ 100 mg una vez por día	22	1,10 (1,00; 1,21)	1,02 (0,93; 1,11)	1,31 (1,11; 1,55)
	Cobicistat 150 mg una vez al día	EBR/ GZR	50 mg/ 100 mg una vez por día	22	1,49 (1,42; 1,57)	1,39 (1,29; 1,50)	--
	Emtricitabina 200 mg una vez al día	EBR/ GZR	50 mg/ 100 mg una vez por día	22	1,07 (1,03; 1,10)	0,96 (0,90; 1,02)	1,19 (1,13; 1,25)
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día	EBR/ GZR	50 mg/ 100 mg una vez por día	22	1,18 (1,13; 1,24)	1,25 (1,14; 1,37)	1,20 (1,15; 1,26)
Inmunosupresores							
Ciclosporina	Ciclosporina 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	0,96 (0,90; 1,02)	0,90 (0,85; 0,97)	1,00 (0,92; 1,08) <sup>s</sup>



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

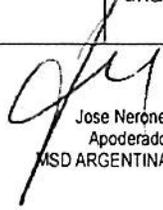


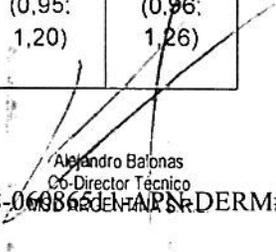
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06086587-APN-#ANMAT

204

Ácido micofenólico	Mofetil micofenolato 1000 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	0,95 (0,87; 1,03)	0,85 (0,67; 1,07)	--
Prednisolona	Prednisona 40 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	1,08 (1,01; 1,16)	1,04 (0,99; 1,09)	--
Prednisona	Prednisona 40 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	1,08 (1,00; 1,17)	1,05 (1,00; 1,10)	--
Tacrolimus	Tacrolimus 2 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	1,43 (1,24; 1,64)	0,60 (0,52; 0,69)	1,70 (1,49; 1,94) <sup>§</sup>
Anticonceptivo oral							
Etilnil estradiol (EE)	0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG dosis única	EBR	50 mg una vez por día	20	1,01 (0,97; 1,05)	1,10 (1,05; 1,16)	--
		GZR	200 mg una vez por día	20	1,10 (1,05; 1,14)	1,05 (0,98; 1,12)	
Levonorgestr el (LNG)		EBR	50 mg una vez por día	20	1,14 (1,04; 1,24)	1,02 (0,95; 1,08)	--
		GZR	200 mg una vez por día	20	1,23 (1,15; 1,32)	0,93 (0,84; 1,03)	--
Tratamiento de sustitución de opiáceos							
Buprenorfina	Buprenorfina 8 mg/ Naloxona 2 mg dosis única	EBR	50 mg una vez por día	15	0,98 (0,89; 1,08)	0,94 (0,82; 1,08)	0,98 (0,88; 1,09)
	Buprenorfina 8-24 mg/ Naloxona 2-6 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	0,98 (0,81; 1,19)	0,90 (0,76; 1,07)	--
R- Metadona	Metadona 20-120 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	10	1,03 (0,92; 1,15)	1,07 (0,95; 1,20)	1,10 (0,96; 1,26)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 IF-2018-06862-AR-PR-~~DERM#ANMAT~~

	Metadona 20- 150 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	1,09 (1,02; 1,17)	1,03 (0,96; 1,11)	--
S- Metadona	Metadona 20-120 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	10	1,09 (0,94; 1,26)	1,09 (0,95; 1,25)	1,20 (0,98; 1,47)
	Metadona 20-150 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	1,23 (1,12; 1,35)	1,15 (1,07; 1,25)	--
<b>Estatinas</b>							
Atorvastatina	Atorvastatina 10 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	1,94 (1,63; 2,33)	4,34 (3,10; 6,07)	0,21 (0,17; 0,26)
	Atorvastatina 20 mg dosis única	GZR	200 mg una vez por día	9	3,00 (2,42; 3,72)	5,66 (3,39; 9,45)	--
Pravastatina	Pravastatina 40 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	12	1,33 (1,09; 1,64) <sup>†</sup>	1,28 (1,05; 1,55)	--
Rosuvastatina	Rosuvastatina 10 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	12	2,26 (1,89; 2,69) <sup>‡</sup>	5,49 (4,29; 7,04)	0,98 (0,84; 1,13)
		GZR	200 mg una vez por día	12	1,59 (1,33; 1,89) <sup>‡</sup>	4,25 (3,25; 5,56)	0,80 (0,70; 0,91)
Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; EBR + GZR, administración de EBR y GZR como comprimidos por separado <sup>§</sup> AUC <sub>0-inf</sub> para la administración en dosis única; AUC <sub>0,24</sub> para administración una vez por día; AUC <sub>0,12</sub> para administración dos veces por día <sup>†</sup> C <sub>24</sub> para administración una vez por día; C <sub>12</sub> para administración dos veces por día <sup>‡</sup> N= 14 <sup>§</sup> C <sub>12</sub> <sup>††</sup> N= 10 <sup>#</sup> N= 8							



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06080511-AR-DE-ANMAT



### Interacciones fármaco-alimentarias

ZEPATIER se puede tomar con alimentos o en forma independiente de ellos.

### Interacciones del fármaco con hierbas

La coadministración de ZEPATIER con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) está contraindicada.

### Interacciones fármaco - laboratorio

No se han establecido interacciones con las pruebas de laboratorio clínico.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Reseña de estudios clínicos

La seguridad y eficacia de ZEPATIER (elbasvir + grazoprevir FDC) se evaluaron en 8 estudios clínicos realizados en aproximadamente 1800 participantes con infección por hepatitis C crónica (HCC) con genotipo (GT) 1, 3, o 4, y enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis). En la Tabla 13 se proporciona una reseña de los estudios.

**Tabla 13 - Resumen de los diseños de estudios clínicos en el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica**

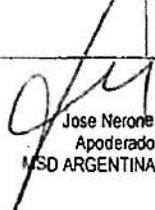
Estudio	Población	Ramas del estudio y duración (Cantidad de participantes tratados)	Diseño del estudio
C-EDGE TN (P060)	GT 1, 4 TN con o sin cirrosis	ZEPATIER durante 12 semanas (N= 306) Placebo durante 12 semanas (N= 105)	Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes nunca antes tratados (TN) con infección de genotipo (GT) 1, o 4, con o sin cirrosis. Los participantes fueron randomizados según una relación 3:1 a: ZEPATIER durante 12 semanas (ITG), o a placebo durante 12 semanas, seguido por un tratamiento

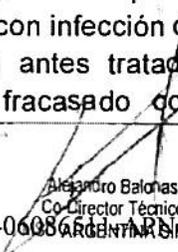
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06987811-APN-DERM#ANMAT

22

			abierto con ZEPATIER durante 12 semanas (DTG)
C-EDGE COINFECTION (P061)	GT 1, 4 TN con o sin cirrosis Coinfección VHC/ VIH-1	ZEPATIER durante 12 semanas (N= 217)	Estudio abierto realizado en participantes TN coinfectados por VHC/ VIH-1, con infección de genotipo 1 o 4, con o sin cirrosis. Los participantes recibieron ZEPATIER durante 12 semanas.
C-SURFER (P052)	GT1 TN o TE con o sin cirrosis Enfermedad renal crónica (ERC)	EBR <sup>II</sup> + GZR <sup>II</sup> durante 12 semanas (N= 122) Placebo durante 12 semanas (N= 113)	Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en participantes con infección de GT 1, con o sin cirrosis, con ERC en estadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), o en estadio 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , incluidos participantes en hemodiálisis, nunca antes tratados o que habían fracasado en un tratamiento previo con IFN o peg-IFN ±RBV. Los participantes fueron randomizados según una relación 1:1 a uno de los grupos de tratamiento siguientes: EBR + GZR durante 12 semanas (ITG), o placebo durante 12 semanas, seguido por un tratamiento abierto con EBR + GZR durante 12 semanas (DTG). Asimismo, 11 sujetos recibieron EBR + GZR en forma abierta durante 12 semanas (rama PK intensiva)
C-WORTHY (P035)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis TE respondedor nulo con o	EBR <sup>II</sup> + GZR <sup>II</sup> durante 8, 12, o 18 semanas (N=, 31, 136 y 63, respectivamente) EBR <sup>II</sup> + GZR <sup>II</sup> +	Estudio de ramas múltiples, y en etapas múltiples, randomizado y abierto, que incorporó a participantes con infección de GT 1 o 3 nunca antes tratados, o que habían fracasado con un

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

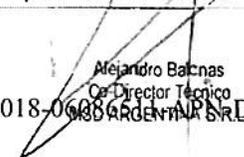
  
Alejandro Balonias  
Co-Director Técnico  
IF-2018-00866417-AR-PRD-#ANMAT

93

	sin cirrosis TN con co infección por VHC/ VIH-1 sin cirrosis	RBV <sup>†</sup> durante 8, 12, o 18 semanas (N= 60, 152 y 65, respectivamente)	tratamiento previo peg-IFN ± RBV. En la etapa en que se evaluó una duración de tratamiento menor en participantes con infección de GT 1b sin cirrosis, los individuos fueron randomizados según una relación 1:1 a EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. En la etapa que evaluó a participantes TN con infección de GT 3 sin cirrosis, los participantes fueron randomizados a EBR + GZR con RBV durante 12 o 18 semanas. En las demás etapas, los participantes con infección de GT 1 con o sin cirrosis que eran TN (con o sin co infección por VHC/ VIH-1) o respondedores nulos a peg-IFN + RBV, fueron randomizados a EBR + GZR con o sin RBV durante 8, 12, o 18 semanas.
C-SCAPE (P047)	GT 4 TN sin cirrosis	EBR <sup>†</sup> + GZR <sup>†</sup> durante 12 semanas (N= 10) EBR <sup>†</sup> + GZR <sup>†</sup> + RBV <sup>†</sup> durante 12 semanas (N= 10)	Estudio randomizado y abierto que incorporó a participantes nunca antes tratados con infección de genotipo 4 sin cirrosis. Los participantes fueron randomizados, según una relación 1:1 a EBR + GZR durante 12 semanas o a EBR + GZR + RBV durante 12 semanas.
C-EDGE TE (P068)	GT 1, 4 TE con o sin cirrosis y con o sin	ZEPATIER durante 12 o 16 semanas (N= 105, y 101,	Estudio randomizado, abierto en sujetos con infección de GT 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin co infección por VHC/ VIH-1, que



Jose Nefone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balinas  
Co Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06086641-APN#DERM#ANMAT



GT= Genotipo
TN= Nunca antes tratados
TE= Con experiencia en tratamientos (fracasos con un tratamiento previo con interferón [IFN] o peginterferón alfa [peg-IFN] con o sin ribavirina (RBV), o intolerantes a un tratamiento anterior).
ITG= Grupo de tratamiento inmediato
DTG= Grupo de tratamiento demorado
ERC= Enfermedad renal crónica
Pbo= Placebo
<sup>¶</sup> EBR= elbasvir 50 mg; GZR= grazoprevir 100 mg; EBR + GZR= coadministrados como agentes únicos.
<sup>†</sup> RBV se administró a una dosis diaria total de 800 mg a 1.400 mg basada en el peso (consulte la sección <b>POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN</b> ).
<sup>‡</sup> Fracaso en un tratamiento previo con boceprevir, telaprevir, o simeprevir en combinación con peg-IFN + RBV.
<sup>§</sup> La dosis de sofosbuvir fue de 400 mg una vez por día.

El criterio de valoración principal fue la respuesta virológica sostenida en todos los estudios, y se definió como un nivel de ARN del VHC inferior al límite de cuantificación (LLOQ) a las 12 semanas posteriores a culminar el tratamiento (SVR= respuesta virológica sostenida). Durante estos estudios clínicos los valores de ARN del VHC se midieron empleando la prueba COBAS AmpliPrep/ COBAS Taqman HCV (versión 2.0) con un LLOQ de 15 UI/ml de ARN del VHC, con excepción del estudio C-WORTHY y C-SCAPE, en los cuales la prueba tuvo un LLOQ de 25 UI/ml de ARN del VHC.

#### Estudios clínicos en participantes nunca antes tratados con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 y 4

Los datos demográficos y las características basales para los participantes nunca antes tratados con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1, o 4, tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE se suministran en la Tabla 14.

**Tabla 14 - Características demográficas y basales de los participantes nunca antes tratados con o sin cirrosis, tratados con ZEPATIER durante 12 semanas**



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-06089921-MS-DERM#ANMAT





**C** Confidencial

27

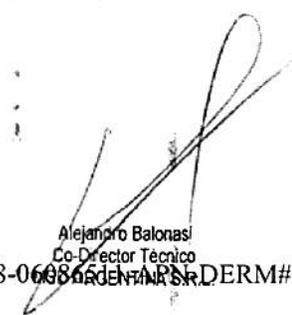
<b>METAVIR) †*</b>						
F0 a F2	201 (66)	159 (73)	74 (73)	66 (64)	10 (100)	510 (69)
F3	35 (11)	23 (11)	11 (11)	8 (8)	0 (0)	77 (10)
F4	70 (23)	35 (16)	4 (4)	29 (28)	0 (0)	138 (19)
<b>Coinfectados VHC/ VIH</b>	0 (0)	217 (100)	0 (0)	30 (29)	0 (0)	247 (34)
† Mediante biopsia de hígado o por pruebas no invasivas. * Doce participantes en el estudio C-SURFER con datos de fibrosis incompletos se contaron como no cirróticos, y no están incluidos en el estadio de fibrosis hepática.						

### Resultados del estudio

La Tabla 15 presenta los resultados del tratamiento para ZEPATIER en participantes nunca antes tratados de los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE, y de datos tomados en conjunto provenientes de dichos estudios. En los estudios C-EDGE TN y C-SURFER, se presentan los resultados del tratamiento para los participantes tratados con ZEPATIER en los grupos de tratamiento inmediato y en la rama de PK intensiva. En los estudios C-WORTHY y C-SCAPE, el agregado de RBV a los regímenes no mostró mejoras en los resultados del tratamiento. Por lo tanto, en la Tabla 15 sólo se presentan las ramas de tratamiento de 12 semanas sin RBV.

**Tabla 15 - Resultados después de 12 semanas de tratamiento en participantes nunca antes tratados, con o sin cirrosis con infección por hepatitis C crónica genotipos 1 o 4**

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonasi  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06086562-AR-ANMAT-#ANMAT

Estudio	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE COINFECTION (Coinfección VHC/VIH-1) (P061)	C-SURFER (ERC estadio 4-5, inclusive hemodiálisis) (P052)	C-WORTHY (P035)	C-SCAPE (P047)	Todos los estudios
Régimen	ZEPATIER 12 semanas N= 306	ZEPATIER 12 semanas N= 217	EBR + GZR 12 semanas N= 101	EBR + GZR 12 semanas N= 103	EBR + GZR 12 semanas N= 10	N= 737
SVR general	95% (291/306)	95% (206/217)	95% (96/101)	94% (97/103)	90% (9/10)	95% (699/737)
IC 95% <sup>¶</sup>	(92,0; 97,2)	(91,1; 97,4)	(88,8; 98,4)	(87,7; 97,8)	(55,5; 99,8)	(93,0; 96,3)
Resultados para los sujetos sin SVR						
Fracaso virológico durante el tratamiento <sup>#</sup>	< 1% (1/306)	0% (0/217)	0% (0/101)	2% (2/103)	0% (0/10)	< 1% (3/737)
Recidiva	3% (10/306)	3% (7/217)	0% (0/101)	2% (2/103)	0% (0/10)	3% (10/737)
Otro <sup>†</sup>	1% (4/306)	2% (4/217)	5% (5/ 101)	2% (2/103)	10% (1/10)	2% (16/737)
SVR por genotipo						
GT 1a	92% (144/157)	94% (136/144)	98% (52/53)	93% (67/72)	---	94% (399/426)
GT 1b <sup>‡</sup>	98% (129/131)	96% (43/45)	92% (44/48)	97% (30/31)	---	96% (246/255)
GT 4	100% (18/18)	96% (27/28)	---	---	90% (9/10)	96% (54/56)
SVR por estado de cirrosis						
No cirróticos <sup>§</sup>	94% (223/236)	94% (171/182)	95% (92/97)	93% (69/74)	90% (9/10)	94% (564/599)
Cirróticos	97% (68/70)	100% (35/35)	100% (4/4)	97% (28/29)	---	98% (135/138)
SVR por estado del VIH						
Monoinfectado por el VHC	95% (291/306)	---	95% (96/101)	97% (71/73)	90% (9/10)	95% (467/490)
Coinfectado VHC/VIH-1	---	95% (207/218)	---	87% (26/30)	---	94% (232/247)

<sup>¶</sup> Intervalo de confianza basado en el método Clopper-Pearson.

<sup>#</sup> Incluye a participantes con rebrote virológico.

<sup>†</sup> Otros incluyen a los participantes que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, los que se perdieron para el seguimiento, o los que fueron retirados.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06086511-ARIN-DEDERM#ANMAT

<sup>‡</sup> Incluye los subtipos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b.  
<sup>§</sup> Incluye a 1 participante con estado cirrótico "desconocido" en el estudio C-SCAPE.

Ninguno de los participantes infectados por el VIH-1 cambió su régimen de tratamiento antirretroviral por pérdida de la supresión del ARN del VIH-1 en plasma. En los participantes nunca antes tratados, los resultados del tratamiento fueron congruentes en aquellos con o sin cirrosis compensada, y en participantes con o sin coinfección por el VHC/ VIH-1. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en los participantes con ERC avanzada o sin dicha enfermedad, incluidos los participantes sometidos a hemodiálisis.

#### **Estudio clínico con 8 semanas de tratamiento en participantes nunca antes tratados sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 b**

En el estudio C-WORTHY, fueron tratados participantes nunca antes tratados con HCC de genotipo 1b sin cirrosis con EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas.

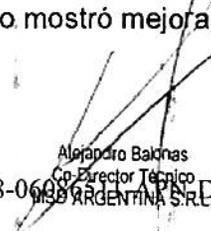
Las características demográficas y basales para los participantes nunca antes tratados sin cirrosis y sin coinfección por el VIH-1, con infección por HCC de genotipo 1 b tratados con ZEPATIER durante 8 semanas se proporcionan a continuación.

En el estudio C-WORTHY, participantes nunca antes tratados con HCC de genotipo 1b sin cirrosis fueron tratados con EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. En participantes tratados con EBR + GZR sin RBV, la mediana de las edades fue de 56 años (rango: 28 a 71 años); 42% fueron hombres; 81% de raza blanca; 19% de raza negra o afroamericanos; 3% fueron hispanicos o latinos; la media del índice de masa corporal fue de 28 kg/m<sup>2</sup>; 87% tuvieron niveles de ARN del VHC basales mayores a 800.000 UI/ ml; 90% tuvieron alelos no C/C de IL28B (CT o TT); y 100% tuvieron niveles plaquetarios  $\geq 100$  10<sup>3</sup>/m<sup>3</sup> y de albúmina  $\geq 3,5$  g/dl basales por biopsia hepática o pruebas no invasivas, todos eran no cirróticos y 94% (29/31) tuvieron puntajes METAVIR de F0-F2, y los otros 2 participantes tuvieron un puntaje METAVIR de F3.

#### **Resultados del estudio**

Los resultados del tratamiento en participantes nunca antes tratados con genotipo 1b sin cirrosis que recibieron EBR + GZR durante 8 semanas en el estudio C-WORTHY se presentan en la Tabla 16. El agregado de RBV no mostró mejorar los resultados del tratamiento observados con EBR + GZR.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Bakinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06894481-APN-#ANMAT

220

**Tabla 16 - C-WORTHY: Resultados del tratamiento después de 8 semanas de tratamiento en participantes nunca antes tratados sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1b**

Estudio	C-WORTHY P(035)
Régimen	EBR + GZR 8 semanas N= 31
SVR general	94% (29/31)
IC al 95%	(78,6; 99,2)
Resultado para los participantes sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0 (0/31)
Recidiva	6% (2/31)
SVR por estadio de fibrosis hepática	
Metavir F0 a F2	97% (28/29)
Metavir F3	50% (1/2)
† Basado en el método de Clopper-Pearson	

**Estudios clínicos en participantes con experiencia en tratamientos con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4**

Estudio C-EDGE TE - Participantes con experiencia en tratamientos que fracasaron con un tratamiento previo con PEG-IFN con RBV

En la Tabla 17 se proporcionan las características demográficas y basales para los participantes con experiencia en tratamientos, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4, que fracasaron con un tratamiento previo con PEG-IFN y RBV.



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2018-0699-AR-MSD-ANMAT

221

**Tabla 17 - C-EDGE TE: Características demográficas y basales para los participantes con experiencia en tratamientos, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4, que fracasaron con un tratamiento previo con PEG-IFN y RBV con o sin cirrosis**

Estudio	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER 12 semanas N= 105  n (%)	ZEPATIER + RBV 12 semanas N= 104  n (%)	ZEPATIER 16 semanas N= 101  n (%)	ZEPATIER + RBV 16 semanas N= 104  n (%)
<b>Características</b>				
<b>Edad (Años)</b>				
Media (DE)	56 (10)	55 (8)	55 (10)	55 (10)
<b>Sexo</b>				
Hombres	66 (63)	72 (69)	67 (66)	63 (61)
<b>Raza</b>				
Blanca	66 (63)	70 (67)	72 (71)	78 (75)
Negra o afroamericana	23 (22)	24 (23)	9 (9)	15 (14)
Asiática	15 (14)	9 (9)	18 (18)	8 (8)
Otra	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (3)
<b>Genotipo IL28B</b>				
CC	20 (19)	16 (15)	25 (25)	20 (19)
No CC	84 (80)	86 (83)	76 (75)	84 (81)
Faltante	1 (<1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
<b>Genotipo VHC</b>				
1a	61 (58)	60 (58)	48 (48)	58 (56)
1b	34 (32)	29 (28)	48 (48)	36 (35)
1-Otro	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
4	9 (9)	15 (14)	5 (5)	8 (8)
<b>ARN VHC basal (UI/ml)</b>				
> 800.000 UI/ml	84 (80)	75 (72)	83 (82)	76 (73)
<b>Estado de cirrosis</b>				
No cirróticos	68 (65)	69 (66)	65 (64)	68 (65)
Cirróticos	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)
<b>Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR) †</b>				
F0 a F2	49 (47)	55 (53)	53 (52)	55 (53)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balcoras  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-0686631-AR-PR-DERM#ANMAT

222

F3	19 (18)	14 (13)	12 (12)	13 (12)
F4	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)
Coinfectados VHC/ VIH	6 (6)	5 (5)	6 (6)	4 (4)
† Por biopsia de hígado o pruebas no invasivas				

**Resultados del estudio**

En la Tabla 18 se presentan los resultados del tratamiento en participantes tratados con ZEPATIER con o sin RBV durante 12 o 16 semanas.

**Tabla 18 - Estudio C-EDGE TE: Resultados del tratamiento después de 12 o 16 semanas de tratamiento en participantes con experiencia en tratamientos, que fracasaron con un tratamiento previo con peg-IFN y RBV con o sin cirrosis, con hepatitis C crónica genotipo 1 o 4.**

Estudio	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER 12 semanas N= 105	ZEPATIER + RBV 12 semanas N= 104	ZEPATIER 16 semanas N= 101	ZEPATIER + RBV 16 semanas N= 104
SVR general	92% (97/105)	94% (98/104)	93% (94/101)	97% (101/104)
IC 95% <sup>o</sup>	(85,5; 96,7)	(87,9; 97,9)	(86,2; 97,2)	(91,8; 99,4)
Resultado para los participantes sin SVR				
Fracaso viroológico durante el tratamiento. <sup>#</sup>	0% (0/105)	0% (0/104)	2% (2/101)	0% (0/104)
Recidiva	6% (6/105)	6% (6/104)	4% (4/101)	0% (0/104)
Otro <sup>†</sup>	2% (2/105)	0% (0/104)	1% (1/101)	3% (3/104)
SVR por genotipo				
GT 1a	90% (55/61)	93% (56/60)	94% (45/48)	95% (55/58)
GT 1b <sup>‡</sup>	100% (35/35)	97% (28/29)	96% (46/48)	100% (38/38)
GT 4	78% (7/9)	93% (14/15)	60% (3/5)	100% (8/8)
SVR por estado de cirrosis				
No cirrótico	94% (64/68)	97% (67/69)	92% (60/65)	96% (65/68)
Cirrótico	89% (33/37)	89% (31/35)	94% (34/36)	100% (36/36)
Respuesta a un tratamiento previo contra el VHC				
Fracaso viroológico durante el tratamiento. <sup>†</sup>	89% (62/70)	91% (60/66)	92% (60/65)	95% (63/66)
Recidivante	100% (35/35)	100% (38/38)	94% (34/36)	100% (38/38)
SVR por estado del VIH				
Monoinfectado por el VHC	92% (91/99)	94% (93/99)	94% (89/95)	97% (97/100)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

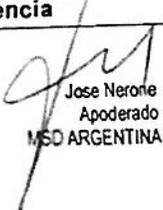
  
 Alejandro Bakmas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06085011-APN-DERM#ANMAT



genotipo 1, con o sin cirrosis, tratados con GZR + EBR + RBV durante 12 semanas.

**Tabla 19 - C-SALVAGE: Características demográficas y basales para participantes con experiencia en tratamientos que habían fracasado con un tratamiento previo de PegIFN + RBV + un tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC (bocéprevir, simeprevir, o telaprevir)**

Estudio	C-SALVAGE (P048)
Régimen	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV 12 semanas N= 79 n (%)
Características	
Edad (Años)	
Media (DE)	54/ 10
Sexo	
Hombres	46 (58)
Raza	
Blanca	77 (97)
Negra o afroamericana	2 (3)
Genotipo IL28B	
CC	2 (3)
No CC	77 (97)
Genotipo VHC	
1 <sup>a</sup>	30 (38)
1 <sup>b</sup>	49 (62)
ARN VHC basal (UI/ml)	
> 800.000 UI/ml	50 (63)
Estado de cirrosis	
No cirróticos	45 (57)
Cirróticos	34 (43)
Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR) <sup>†</sup>	
F0 a F2	37 (47)
F3	8 (10)
F4	34 (43)
Sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal	
Ausencia	43 (54)
Presencia	36 (46)

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
 Co-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 IF-2018-06086511-APN-DERM#ANMAT

Por biopsia hepática o pruebas no invasivas

**Resultados del estudio**

El resultado del tratamiento en participantes tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 12 semanas se presenta en la Tabla 20.

**Tabla 20 - C-SALVAGE: Resultado del tratamiento en participantes con experiencia en tratamientos que fracasaron con un tratamiento previo con Peg-IFN + RBV + un tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)**

Estudio	C-SALVAGE (P048)
Régimen	EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV 12 semanas N= 79
SVR General	96% (76/79)
IC 95%†	(89,3; 99,2)
Resultado para participantes sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0% (0)
Recidiva	4% (3/79)
Otro‡	0% (0)
SVR por genotipo	
1a	93% (28/30)
1b	98% (48/49)
SVR por estado de la cirrosis	
No cirróticos	98% (44/45)
Cirróticos	94% (32/34)
Sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal	
Ausencia	100% (43/43)
Presencia	92% (33/36)

† Basado en el método de Clopper-Pearson  
‡ Otro incluye a los participantes que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, por perderse para el seguimiento, o por haber sido retirados del estudio.

La SVR general se logró en 96% (76/79) de los participantes que recibieron EBR + GZR + RBV durante 12 semanas. El 4% (3/79) de los participantes no logró SVR por recidiva. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con genotipo 1a y genotipo 1b, en participantes con respuesta diferente a un tratamiento previo para el VHC, y en participantes con o sin cirrosis. Asimismo,

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA

  
Alejandro Bahinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

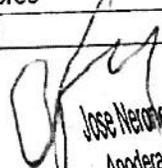
fueron congruentes en participantes con o sin sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal (consulte la sección **MICROBIOLOGÍA**). Basándose en la falta de impacto de las sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal sobre los resultados del tratamiento, y en los análisis de eficacia entre participantes con experiencia en tratamientos en los estudios C-SALVAGE y C-EDGE TE, el régimen de tratamiento recomendado para pacientes con experiencia en tratamientos que fracasaron con peg-IFN + RBV con boceprevir, simeprevir, o telaprevir es el siguiente: para recidivantes con genotipo 1, administre ZEPATIER durante 12 semanas; para participantes con genotipo 1 b con fracasos virológicos previos durante el tratamiento, administre ZEPATIER durante 12 semanas; y para participantes con genotipo 1a, o 4, con fracasos virológicos previos durante el tratamiento, administre ZEPATIER + RBV durante 16 semanas (consulte la sección **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

**Estudio clínico en participantes con enfermedad renal crónica avanzada con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1**

En la Tabla 21 se proporcionan las características demográficas y basales para el estudio C-SURFER, para los participantes con infección de genotipo 1, con o sin cirrosis, con enfermedad renal crónica avanzada, en Estadio 4 (eGFR 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o Estadio 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), incluidos los participantes en hemodiálisis, que nunca fueron tratados, o que habían fracasado con un tratamiento previo con IFN o peg-IFN ± RBV.

Tabla 21- C-SURFER: Características demográficas y basales en participantes con enfermedad renal crónica avanzada nunca antes tratados o que habían fracasado con un tratamiento previo con IFN o Peg-IFN ± RBV, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1

Estudio	C-SURFER (P052)
Régimen	EBR + GZR 12 semanas N= 122 n (%)
Características	
Edad (Años)	
Media (DE)	57 (9)
Sexo	
Hombres	92 (75)
Raza	

  
 Jose Neri  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Bakinas  
 CS-Director Técnico  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

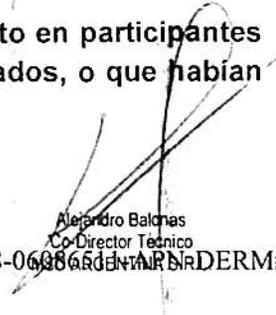
Blanca	61 (50)
Negra o afroamericana	55 (45)
Asiática	5 (4)
Otra	1 (<1)
<b>Genotipo IL28B</b>	
CC	32 (26)
No CC	88 (72)
Dato faltante	2 (2)
<b>Genotipo VHC</b>	
1 <sup>a</sup>	63 (52)
1b	59 (48)
1-otro	0 (0)
<b>ARN VHC basal (UI/ml)</b>	
> 800.000 UI/ml	69 (57)
<b>Estado de cirrosis</b>	
No cirróticos	115 (94)
Cirróticos	7 (6)
<b>Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR) †</b>	
F0 a F2	87 (71)
F3	13 (11)
F4	7 (6)
Sin indicios de cirrosis por el biomarcador	15 (12)
<b>Estadios de la ERC</b>	
Estadio 4	22 (18)
Estadio 5	100 (82)
<b>Hemodiálisis</b>	92 (75)
<b>Estado del tratamiento previo contra el VHC</b>	
Nunca antes tratado	101 (83)
Con experiencia en tratamientos	21 (17)
† Por biopsia hepática o pruebas no invasivas	

### Resultados del estudio

Los resultados del estudio en participantes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en el grupo de tratamiento inmediato y en la rama de PK intensiva se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22 - Estudio C-SURFER: Resultados del tratamiento en participantes con enfermedad renal crónica avanzada nunca antes tratados, o que habían

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balinas  
 Co-Director Técnico  
 IF-2018-06086513-AR-NDERM#ANMAT



de genotipo 3 con o sin cirrosis, sin coinfección por el VIH-1, tratados con ZEPATIER + sofosbuvir durante 8 o 12 semanas.

**Tabla 23 - Estudio C-SWIFT: Características demográficas y basales en participantes nunca antes tratados, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3**

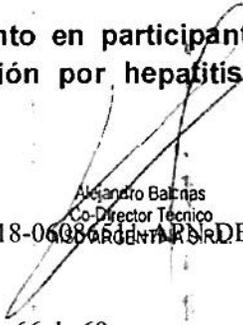
Estudio	C-SWIFT (P 074)	
	ZEPATIER + Sofosbuvir 8 semanas N= 15 n (%)	ZEPATIER + Sofosbuvir 12 semanas N= 26 n (%)
<b>Características</b>		
<b>Edad (Años)</b>		
Media (DE)	51 (10)	48 (11)
<b>Sexo</b>		
Hombres	11 (73)	18 (69)
<b>Raza</b>		
Blanca	15 (100)	26 (100)
<b>Genotipo IL28B</b>		
CC	6 (40)	9 (35)
No CC	9 (60)	17 (65)
<b>ARN VHC basal</b>		
> 800.000 UI/ml	7 (47)	14 (54)
<b>Estado de cirrosis</b>		
No cirróticos	15 (100)	14 (54)
Cirróticos	0 (0)	12 (46)
<b>Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR)<sup>†</sup></b>		
F0 a F2	14 (93)	11 (42)
F3	1 (7)	3 (12)
F4	0 (0)	12 (46)
<sup>†</sup> Por biopsia hepática o pruebas no invasivas		

**Resultados del estudio**

En la Tabla 24 se presentan los resultados del estudio en los participantes tratados con ZEPATIER + sofosbuvir durante 8 o 12 semanas.

**Tabla 24 - Estudio C-SWIFT: Resultados del tratamiento en participantes nunca antes tratados, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3**

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balmás  
 Co-Director Técnico  
 IF-2018-06386-AR-DRM#ANMAT





231

Los órganos objetivo identificados en los estudios de toxicidad de dosis repetida fueron el sistema hepatobiliar, los órganos reproductores masculinos, y el tracto gastrointestinal. El margen de seguridad para dichos cambios fue > 80 veces la dosis clínica basándose en el AUC.

#### Mutagénesis y carcinogénesis

Elbasvir y grazoprevir no fueron genotóxicos en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluidos los ensayos de mutagénesis microbiana, aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, y de micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con elbasvir o grazoprevir.

Si ZEPATIER es administrado en un régimen que contiene ribavirina o sofosbuvir, la información sobre carcinogénesis y mutagénesis para ribavirina o sofosbuvir también resulta de aplicación a dicho régimen de combinación (consulte la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir).

#### **SOBREDOSIS**

La experiencia de sobredosis de ZEPATIER en seres humanos es limitada. No se dispone de un antídoto específico. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas e instituir el tratamiento sintomático apropiado.

La hemodiálisis no elimina a elbasvir ni a grazoprevir, ya que estos fármacos se ligar fuertemente a las proteínas plasmáticas.

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

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

#### **PRESENTACIONES**

ZEPATIER se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) en su envase original. Proteger de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-00880-ARD-PR-DRM#ANMAT



232

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° XXXX

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co.  
Tipperary, Irlanda.

Acondicionado primaria y secundariamente por: Schering-Plough Labo N.V.,  
Industriepark 30, Heist-op-den-berg, CP 2220, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores  
de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos  
Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

Versión N°(Canadá): 204225



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06986511-AP/DERM#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2018-06086511-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 6 de Febrero de 2018

**Referencia:** 11010-17-8 prospecto zepatier

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 69 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: 2018.02.06 17:27:11 -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: 2018.02.06 17:27:12 -03'00'



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**ZEPATIER®**

**ELBASVIR 50 mg**

**GRAZOPREVIR 100 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea este prospecto con detenimiento antes de comenzar a tomar ZEPATIER y cada vez que repita la receta. alguna información puede haber cambiado. Hable con su profesional de la salud sobre su afección y el tratamiento, y pregúntele si existe nueva información sobre ZEPATIER.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento únicamente a Ud., nunca se lo dé a otra persona.

Es probable que su médico también quiera que Ud. tome ZEPATIER con ribavirina o sofosbuvir. Es sumamente importante que lea también la información del producto para el paciente para esos otros medicamentos, si Ud. toma alguno de los dos con ZEPATIER.

Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, sírvase preguntarle a su médico o farmacéutico.

**Precauciones y advertencias serias**

La actividad hepatitis B (hígado inflamado) puede ver incrementada al tomar drogas antivirales como ZEPATIER, produciendo a veces falla hepática y muerte (ver sección "Para ayudarlo a evitar efectos colaterales ...", Reactivación de Hepatitis B)

**¿Para qué se utiliza ZEPATIER?**

ZEPATIER se usa para tratar la infección por el virus de la hepatitis C crónica (que existe por un tiempo prolongado) de genotipos 1, 3, y 4, en adultos de 18 años y mayores. El régimen de su tratamiento dependerá del tipo de virus de la hepatitis C que tenga, de si tiene o no cirrosis (hígado con cicatrices), y de sus antecedentes de tratamiento. El médico decidirá si este medicamento es el apropiado para Ud.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
IF-2018-06861011-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT



231

### ¿Cómo actúa ZEPATIER?

Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tienen el virus en la sangre y en el hígado.

ZEPATIER bloquea dos proteínas diferentes del virus que son necesarias para generar más virus, lo cual, en la mayoría de las personas, ayuda a eliminar el virus del organismo.

### ¿Cuáles son los ingredientes de ZEPATIER?

ZEPATIER se presenta en forma de comprimidos recubiertos conteniendo elbasvir 50 mg y grazoprevir 100 mg como principios activos.

Además, ZEPATIER contiene los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, cloruro de sodio, lauril sulfato de sodio, vitamina E en forma de succinato de polietilenglicol, copovidona, cera carnauba, Opadry II Beige 39K170006.

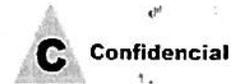
### ¿Qué debo saber antes de comenzar a tomar ZEPATIER?

No use ZEPATIER si:

- es alérgico al elbasvir, grazoprevir o a cualquiera de los demás ingredientes de ZEPATIER. Consulte la sección **¿Cuáles son los ingredientes de ZEPATIER?** para obtener una lista completa de los ingredientes.
- tiene problemas hepáticos moderados o graves.
- toma cualquiera de los productos medicinales siguientes:
  - rifampina para tuberculosis.
  - inhibidores de la proteasa del VIH como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, o tipranavir.
  - efavirenz o etravirina para el VIH.
  - ciclosporina para evitar el rechazo de un trasplante de órganos.
  - carbamazepina o fenitoína: medicamentos para la epilepsia y las convulsiones.
  - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, un medicamento a base de hierbas) para la depresión u otros problemas.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L. DERM#ANMAT



Si usa ZEPATIER con ribavirina o sofosbuvir, lea la información para el paciente de los otros productos para obtener instrucciones adicionales de cuándo no utilizar estas medicaciones.

**Para ayudarlo a evitar efectos colaterales y garantizar un uso adecuado, hable con su médico antes de tomar ZEPATIER. Hable sobre cualquier afección de salud o problema que pueda tener, inclusive si:**

- tiene problemas hepáticos diferentes a la infección por hepatitis C.
- tomó cualquier medicamento para la hepatitis C.
- tiene cualquier otra afección médica.
- Tuvo o está esperando para un trasplante hepático
- está embarazada, o planea quedar embarazada, amamantar o programa hacerlo.

#### **Reactivación de Hepatitis B**

Tomar antivirales como ZEPATIER puede incrementar la actividad de la hepatitis B. Esto puede conducir a problemas hepáticos como falla hepática y muerte. Contacte a su médico si Ud.:

- nunca se ha realizado un test para Hepatitis B
- sabe que actualmente tiene una infección por hepatitis B
- tuvo previamente una infección por hepatitis B

Su médico puede realizarse análisis de sangre:

- antes del tratamiento de la hepatitis C
- conocer sus niveles de virus de hepatitis B en sangre
- ordenar un tratamiento para la hepatitis B

Informe a su médico de inmediato si desarrolla los síntomas siguientes de problemas hepáticos, tales como:

- falta de apetito.
- náuseas y vómitos.
- sensación de cansancio o debilidad.
- dolor abdominal.
- color amarillento de la piel o los ojos.
- cambios de color en la materia fecal.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonis  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-00086401-APN-DERM#ANMAT



36

Su médico decidirá si ZEPATIER es apropiado para Ud.

Otras advertencias que debe saber:

**Embarazo**

- Informe a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.
- No sabemos si ZEPATIER dañará a su bebé mientras Ud. está embarazada.

ZEPATIER puede utilizarse con ribavirina. La ribavirina puede causar daños en el feto e incluso muerte del su bebé aun no nacido. Debe tomarse extrema precaución para evitar un embarazo.

- Las mujeres deben presentar un test de embarazo negativo antes de comenzar a tomar ZEPATIER con ribavirina, cada mes mientras esté bajo tratamiento y 6 meses después de finalizar el mismo.
- Usted o su pareja deben evitar el embarazo mientras toma ZEPATIER con ribavirina y durante 6 meses después de suspender/finalizar el tratamiento.
- Usted y su pareja deben utilizar al menos dos métodos anticonceptivos mientras toma ZEPATIER con ribavirina y hasta 6 meses después de suspender/ finalizar el tratamiento.
- Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que puede utilizar.
- Si Usted o su pareja efectivamente queda embarazada mientras toma ZEPATIER con ribavirina o dentro de los 6 meses después de suspender/finalizar el tratamiento, infórmelo a su médico de inmediato.

Lea el prospecto de ribavirina para obtener información importante sobre cómo puede afectar un embarazo.

**Lactancia**

- Informe a su médico si está amamantando o planea amamantar.
- No sabemos si ZEPATIER ingresa a la leche materna y pasa a su bebé.
- Se recomienda no amamantar mientras reciba ZEPATIER.

Informe a su profesional de la salud sobre todos los medicamentos que toma, incluso cualquier producto farmacológico bajo receta o de venta libre, vitaminas, minerales, suplementos naturales y a base de hierbas, o medicamentos alternativos.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balcells  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-0608640-INT-ARNDERM#ANMAT

ZEPATIER y otros medicamentos pueden afectarse unos con otros.

Sepa qué medicamentos toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstrele a su médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

**Los medicamentos siguientes pueden interactuar con ZEPATIER:  
No tome ZEPATIER, e informe a su médico, si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:**

- bosentan: para la hipertensión arterial pulmonar.
- modafinilo: para ayudar a personas que no pueden mantenerse despiertas.

Informe a su médico o farmacéutico si toma cualquiera de los medicamentos siguientes:

- ketoconazol oral: para tratar las infecciones micóticas.
- tacrolimus: para evitar el rechazo de un trasplante de órganos.
- elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, y tenofovir disoproxil fumarato: una combinación de medicamentos para tratar el VIH.
- Sunitinib: para tratar ciertos cánceres
- Warfarina y otros medicamentos similares llamados antagonistas de la vitamina K.

Informe a su médico o farmacéutico si toma cualquiera de los medicamentos siguientes para reducir el colesterol en la sangre:

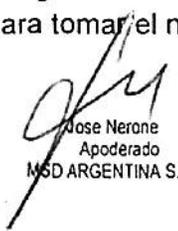
- atorvastatina.
- fluvastatina.
- rosuvastatina.
- simvastatina.
- lovastatina

Si cualquiera de los puntos anteriores son de aplicación a su persona (o Ud. no está seguro), hable con su médico o farmacéutico antes de tomar ZEPATIER.

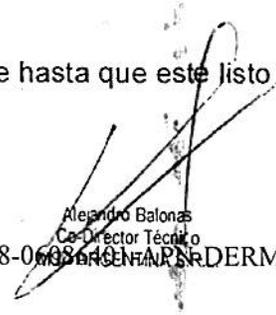
### ¿Cómo tomar ZEPATIER?

Tome ZEPATIER exactamente como le indica su médico.

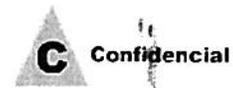
- Asegúrese de mantener los comprimidos dentro del envase hasta que este listo para tomar el medicamento.



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
IF-2018-068640-APN-  
MSD ARGENTINA S.R.L. DERM#ANMAT



236

- Ud. puede tomar ZEPATIER con o sin alimentos.
- No deje de tomar ZEPATIER sin hablar primero con su médico.

**Dosis usual en adultos:**

Tome un comprimido por día a la misma hora todos los días. Su médico le informará por cuántas semanas debe tomar ZEPATIER.

**Sobredosis:**

Si considera que tomó demasiado ZEPATIER, tome contacto con su profesional de la salud o con el Centro de Control de Intoxicaciones local de inmediato, aún cuando no tenga ningún síntoma.

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

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

**Dosis omitida:**

Es importante no omitir ninguna dosis de este medicamento. Si efectivamente Ud. omite la dosis, determine cuánto tiempo hace que debería haber tomado ZEPATIER:

- Si transcurrieron menos de 16 horas desde que debería haber tomado la dosis, tome la dosis omitida tan pronto como resulte posible. Luego tome la dosis siguiente en su horario habitual.
- Si transcurrieron más de 16 horas desde que debería haber tomado la dosis, no tome la dosis omitida. Espere y tome la dosis siguiente en su horario habitual.
- No duplique la dosis (dos dosis juntas) a fin de recuperar la dosis que olvidó.

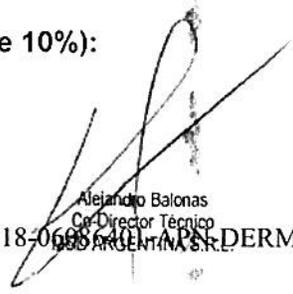
**¿Cuáles son los efectos colaterales posibles al utilizar ZEPATIER?**

Los siguientes no son todos los efectos colaterales posibles que puede sentir al tomar ZEPATIER. Si sufre cualquier efecto colateral que no figura enumerado aquí, tome contacto con su profesional de la salud. Remítase asimismo a **Otras advertencias que debe conocer.**

**Efectos colaterales muy frecuentes de ZEPATIER (más de 10%):**

- dolor de cabeza
- sensación de cansancio

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06686401-APN-DERM#ANMAT

**Efectos colaterales frecuentes de ZEPATIER (1-10%):**

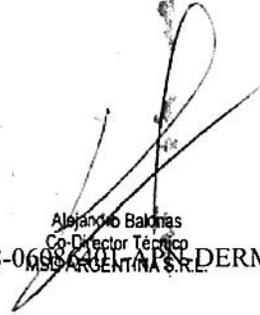
- dolor abdominal.
- constipación.
- diarrea.
- sequedad bucal.
- vómitos.
- náuseas.
- debilidad.
- disminución del apetito.
- dolor articular.
- dolor muscular.
- mareos.
- ansiedad.
- depresión
- dificultad para dormir.
- irritabilidad.
- caída del cabello.
- comezón

**Efectos colaterales frecuentes y muy frecuentes de ZEPATIER al ser utilizado con ribavirina:**

- dolor de cabeza
- sensación de cansancio o debilidad.
- náuseas o vómitos.
- comezón.
- dolores musculares.
- sarpullido.
- dificultad para dormir.
- recuentos bajos de glóbulos rojos.
- problemas para respirar.
- indigestión.
- menor sensación de apetito.
- tos.
- sensación de irritabilidad.



Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Baldias  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06986401-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT



240

**Efectos colaterales frecuentes de ZEPATIER al ser utilizado con sofosbuvir:**

- dolor de cabeza.
- náuseas.
- diarrea.
- sensación de cansancio.

Su médico le pedirá análisis de sangre para verificar el funcionamiento de su hígado antes de tomar ZEPATIER y durante el tratamiento con el medicamento.

Si Ud. siente un síntoma molesto o efecto colateral no enumerado aquí, o si dicho síntoma llega a ser lo suficientemente malo como para interferir con sus actividades diarias, hable con su profesional de la salud.

**¿Cuánto durará mi medicamento?**

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase.

**¿Cómo debo conservar ZEPATIER?**

Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) en su envase original. Proteger de la humedad.

Para mayor información consulte a su profesional de la salud.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

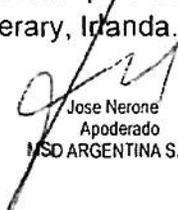
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN  
NUEVA RECETA.**

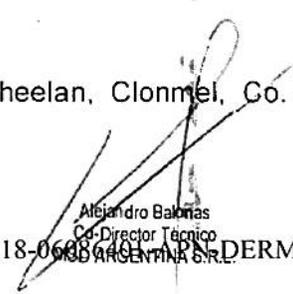
*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que  
está en la página web de la ANMAT:*

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° XXXX

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co.  
Tipperary, Irlanda.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06864871-APN/DERM#ANMAT



Acondicionado primaria y secundariamente por: Schering-Plough Labo N.V.,  
Industriepark 30, Heist-op-den-berg, CP 2220, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores  
de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos  
Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

**¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?**

Este prospecto se revisó por última vez: .....

Health Canada: 204225

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balinas  
Co-Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
IF-2018-06086401-APN-**DERM**#ANMAT



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

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

**Número:** IF-2018-06086401-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 6 de Febrero de 2018

**Referencia:** 11010-17-8 inf paciente zepatier

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.02.06 17:26:42 -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, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.02.06 17:26:43 -03'00'