



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 9201

BUENOS AIRES,
31 JUL. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005013-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada OLYSIO / SIMEPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, SIMEPREVIR 150 mg; aprobada por Certificado N° 57.684.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

CP H



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° **9201**

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 el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada OLYSIO / SIMEPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, SIMEPREVIR 150 mg; aprobada por Certificado N° 57.684 y Disposición N° 3877/15, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 115 a 276.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3877/15 los prospectos autorizados por las fojas 115 a 168, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 9201

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3877/15 los prospectos autorizados por las fojas 115 a 168, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.684 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005013-17-2

DISPOSICIÓN N°

9201

Jfs


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9201** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.684 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: OLYSIO / SIMEPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, SIMEPREVIR 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3877/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008171-14-1.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|--|---|
| Prospectos | Anexo de Disposición N° 8812/16. (Prospectos e información para el paciente).- | Prospectos de fs. 115 a 276, corresponde desglosar de fs. 115 a 168.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 57.684 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de **31 JUL. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-005013-17-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

9201


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



PROSPECTO

OLYSIO®
SIMEPREVIR 150 mg
Cápsulas

9201

31 JUL. 2017

Industria Italiana
Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de OLYSIO® contiene:

Simeprevir 150 mg (correspondiente a 154,40 mg de simeprevir sódico)

Excipientes:

Lauril sulfato de sodio; Estearato de magnesio; Silicio coloidal anhidro; Croscarmelosa sódica; Lactosa monohidrato

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: J05AE14

INDICACIONES

OLYSIO® está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos (ver secciones "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas").

Para consultar la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas".

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas


Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

HA approval date:


FARM HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



Mecanismo de acción

Simeprevir es un inhibidor específico de la serina proteasa NS3/4A del VHC, que es esencial para la replicación del virus. En un análisis bioquímico, simeprevir inhibió la actividad proteolítica de las proteasas NS3/4A del VHC recombinante de genotipo 1a y 1b, con medianas de los valores de K_i de 0,5 nM y 1,4 nM, respectivamente.

Actividad antiviral in vitro

Las medianas de los valores de la CE_{50} y la CE_{90} de simeprevir frente a un replicón del genotipo 1b del VHC fueron 9,4 nM (7,05 ng/ml) y 19 nM (14,25 ng/ml), respectivamente. Los replicones quiméricos portadores de secuencias NS3 derivadas de pacientes con genotipos 1a y 1b no tratados previamente (naïve) con IP para VHC mostraron un cambio en el incremento de la mediana (fold change, FC) de los valores de CE_{50} de simeprevir de 1,4 (N=78) y 0,4 (N=59) en comparación con el replicón del genotipo 1b de referencia, respectivamente. En muestras aisladas de genotipos 1a y 1b con polimorfismo basal Q80K se observó un cambio en el incremento de las medianas de los valores de la CE_{50} para simeprevir de 11 (N=33) y 8,4 (N=2), respectivamente. Los valores del cambio en el incremento de las medianas de simeprevir frente a genotipos basales 2 y 3 aislados analizados fueron 25 (N=4), 1.014 (N=2), respectivamente. Los valores del cambio en el incremento de las medianas de simeprevir frente a valores basales aislados de genotipo 4a, genotipo 4d y genotipo 4otros fue 0,5 (N=38); 0,4 (N=24) y 0,8 (N=29), respectivamente. La presencia de suero humano al 50% reducía la actividad de simeprevir sobre el replicón en 2,4 veces. La combinación in vitro de simeprevir con interferón, ribavirina o inhibidores de NS5A o NS5B generaba efectos aditivos o sinérgicos.

Actividad antiviral in vivo

Los datos de monoterapia a corto plazo de simeprevir de los estudios C201 (genotipo 1) y C202 (genotipo 2, 3, 4, 5 y 6) en los pacientes que recibieron simeprevir 200 mg una vez al día durante 7 días se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Actividad antiviral de simeprevir 200 mg en monoterapia (estudios C201 y C202)

| Genotipo | Cambio medio (DE) en el ARN de VHC en el día 7/8 (\log_{10} UI/ml) |
|------------------|--|
| Genotipo 1 (N=9) | -4,18 (0,158) |
| Genotipo 2 (N=6) | -2,73 (0,71) |
| Genotipo 3 (N=8) | -0,04 (0,23) |
| Genotipo 4 (N=8) | -3,52 (0,43) |
| Genotipo 5 (N=7) | -2,19 (0,39) |
| Genotipo 6 (N=8) | -4,35 (0,29) |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

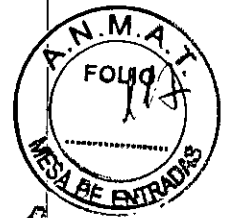
QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUETPING ISANS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



9201

Resistencia

Resistencia en cultivo celular

La resistencia a simeprevir se caracterizó en células que contenían replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC. El noventa y seis por ciento de los replicones del genotipo 1 seleccionados de simeprevir portaron una o múltiples sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 155, 156 y/o 168 de la proteasa NS3, siendo las sustituciones en la posición D168 de NS3 las observadas con más frecuencia (78%). Se evaluó además la resistencia a simeprevir en ensayos de replicones de los genotipos 1a y 1b del VHC utilizando mutantes dirigidos al sitio y replicones quiméricos portadores de secuencias NS3 procedentes de aislados clínicos. Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y 168 de NS3 redujeron in vitro la actividad de simeprevir. Sustituciones como D168V o A, y R155K se asocian normalmente con grandes reducciones en la susceptibilidad a simeprevir in vitro (FC de la $CE_{50} > 50$), mientras que otras sustituciones como Q80K o R, S122R, y D168E mostraron in vitro una resistencia de bajo grado (FC de la CE_{50} de entre 2 y 50). Otras sustituciones, como Q80G o L, S122G, N o T no redujeron la actividad de simeprevir (FC de la $CE_{50} \leq 2$). Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/o 168 de NS3, asociadas in vitro con resistencia de bajo grado a simeprevir cuando aparecen solas, reducían la actividad de simeprevir en más de 50 veces cuando estaban presentes simultáneamente.

Resistencia en los ensayos clínicos

En un análisis agrupado de pacientes tratados con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina que no lograron respuesta viral sostenida (RVS) en los estudios clínicos controlados de fase 2 y 3 (estudios C205, C206, C208, C216, HPC3007), se observó la aparición de sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122, 155 y/o 168 de NS3 en 180 de 197 (91%) pacientes. Las sustituciones D168V y R155K, solas o combinadas con otras mutaciones en estas posiciones, fueron las que aparecieron con más frecuencia (tabla 2). Se ha observado como la mayoría de estas sustituciones surgidas reducen la actividad de simeprevir contra el VHC en análisis de replicones en cultivo celular.

Se observaron patrones específicos de subtipos del genotipo 1 del VHC de las sustituciones de aminoácidos aparecidos con el tratamiento de simeprevir en los pacientes que no conseguían RVS. Los pacientes con el genotipo 1a del VHC mostraban de modo predominante la aparición de R155K, sola o combinada con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 80, 122 y/o 168 de NS3, mientras que en los pacientes con el genotipo 1b del VHC aparecía con mayor frecuencia la sustitución D168V (tabla 2). En los pacientes con el genotipo 1a del VHC con una sustitución del aminoácido Q80K basal se observó la aparición más frecuentemente de una sustitución R155K en el momento del fracaso.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING + BANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



9201

Tabla 2: Sustituciones de aminoácidos aparecidas con el tratamiento en estudios fase 2 y 3 agrupados: pacientes que no alcanzaron RVS con 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

| Sustituciones de aminoácidos aparecidas en NS3 | Todos los genotipos de VHC N=197 % (n) | Genotipo 1a ¹ N=116 % (n) | Genotipo 1b N=81 % (n) |
|---|--|--|------------------------------|
| Cualquier sustitución en la posición 43, 80, 122, 155, 156 ó 168 de NS3 ² | 91,4% (180) | 94,8% (110) | 86,4% (70) |
| D168E | 15,7% (31) | 14,7% (17) | 17,3% (14) |
| D168V | 31,0% (61) | 10,3% (12) | 60,5% (49) |
| Q80R ³ | 7,6% (15) | 4,3% (5) | 12,3% (10) |
| R155K | 45,2% (89) | 76,7% (89) | 0% (0) |
| Q80X+D168X ⁴ | 8,1% (16) | 4,3% (5) | 13,6% (11) |
| R155X+D168X ⁴ | 9,1% (18) | 12,9% (15) | 3,7% (3) |
| Q80K ³ , S122A/G/I/T ³ , S122R, R155Q ³ , D168A, D168F ³ , D168H, D168T, I170T ⁵ | Menos del 10 % | Menos del 10 % | Menos del 10 % |

¹ Puede incluir algunos pacientes con genotipos del VHC distintos de 1a/1b.

² Sola o combinada con otras sustituciones (incluye mezclas).

³ Sólo se observaron sustituciones en combinaciones con otras sustituciones surgidas en una o más de las posiciones 80, 122, 155 y/o 168 de NS3.

⁴ Los pacientes con estas combinaciones se incluyen también en otras filas que describen las sustituciones individuales. "X" representa varios aminoácidos. Se observaron otras mutaciones dobles o triples con menor frecuencia.

⁵ Dos pacientes tenían una sola sustitución emergente I170T.

Nota, las sustituciones en las posiciones 43 y 156 de NS3 asociadas con reducción de la actividad de simeprevir *in vitro* no se observaron en el momento del fracaso.

En el estudio HPC3011 que analizó pacientes infectados con genotipo 4 del VHC, 28 de los 32 pacientes (88%) que no alcanzaron RVS tenían variantes asociadas a resistencia en las posiciones 80, 122, 155, 156 y/o 168 de NS3 (principalmente sustituciones en la posición 168; 24 de los 32 pacientes [75%]), semejantes a las variantes asociadas a resistencia observadas en los pacientes infectados con genotipo 1.

La mayoría de los pacientes infectados con VHC genotipo 1 tratados con simeprevir en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) durante 12 ó 24 semanas que no alcanzaron RVS debido a razones virológicas y con datos de secuenciación disponibles, contaban con variantes asociadas a resistencia en las posiciones 168 y/o R155K de NS3: 5 de cada 6 pacientes en el estudio HPC2002, 1 de cada 3 pacientes en el estudio HPC3017 y 11 de cada 13 pacientes en el estudio HPC3018. Las variantes

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APSDERADA
 MAT-NAG N° 13.168

asociadas a resistencia de NS3 fueron similares a aquellas observadas en pacientes que no alcanzaron RVS tras el tratamiento con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. No se observaron variantes asociadas a resistencia de NS5B asociadas con resistencia a sofosbuvir en pacientes que no alcanzaron RVS tras el tratamiento con simeprevir en combinación con sofosbuvir (con o sin ribavirina) durante 12 ó 24 semanas.

Persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de las sustituciones de aminoácidos en NS3 resistentes a simeprevir se valoró después del fracaso del tratamiento.

En el análisis agrupado de los pacientes que recibieron 150 mg de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en los estudios controlados de fase 2 y 3, las variantes de resistencia a simeprevir aparecidas con el tratamiento no fueron ya detectables al final de los estudios en 90 de los 180 pacientes (50%) tras una mediana de seguimiento de 28 semanas (intervalo: 0-70 semanas). En 32 de 48 pacientes (67%) en los que apareció únicamente D168V y en 34 de 66 pacientes (52%) en los que apareció únicamente R155K, las variantes emergentes respectivas ya no se detectaban al final de los estudios.

Los datos de un estudio en curso de seguimiento a largo plazo (estudio HPC3002) de pacientes que no consiguieron RVS con un régimen basado en simeprevir en un estudio de fase 2 previo mostraron que en el 70% (16/23) de estos pacientes las mutaciones aparecidas ya no se detectaban tras una mediana de seguimiento de 88 semanas (intervalo: 47-147 semanas).

Se desconoce la repercusión clínica a largo plazo de la aparición o la persistencia de sustituciones asociadas con resistencia a simeprevir.

Efecto de los polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento

Se realizaron análisis para explorar la asociación entre las sustituciones basales de aminoácidos de NS3/4A aparecidas naturalmente (polimorfismos) y el resultado del tratamiento.

Los polimorfismos basales en las posiciones 43, 80, 122, 155, 156 y/o 168 de NS3, asociados con reducción de la actividad de simeprevir in vitro, fueron generalmente poco frecuentes (1,3%) en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC (n=2.007; estudios agrupados de fase 2 y 3 con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina), a excepción de la sustitución Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a, que se ha observado en el 30% de los pacientes con genotipo 1a del VHC y en el 0,5% de los pacientes con genotipo 1b del VHC. En Europa, la prevalencia fue menor, 19% (73/377) en los pacientes con genotipo 1a del VHC y 0,3% (3/877) en los de genotipo 1b.

El polimorfismo Q80K no se observó en los pacientes infectados con genotipo 4.

La presencia basal de Q80K se asoció con tasas más bajas de RVS en los pacientes con genotipo 1a del VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (tablas 11, 13 y 14).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

9201

Resistencia cruzada

Se ha demostrado que algunas de las sustituciones de aminoácidos en NS3 aparecidas con el tratamiento detectadas en pacientes tratados con simeprevir que no alcanzaron RVS en los estudios clínicos (p. ej., R155K) reducían la actividad anti-VHC de telaprevir, boceprevir y otros IP de NS3/4A. No se ha establecido la repercusión de la exposición previa a simeprevir de los pacientes que no alcanzaban RVS en la eficacia de los regímenes de tratamiento posteriores basados en IP de la NS3/4A del VHC. No existen datos clínicos sobre la eficacia de simeprevir en pacientes con antecedentes de exposición a los IP de la NS3/4A telaprevir o boceprevir.

No se espera resistencia cruzada entre agentes antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción. Las variantes resistentes a simeprevir estudiadas seguían siendo sensibles a los inhibidores de la polimerasa nucleósidos y no nucleósidos del VHC representativos y a los inhibidores de la NS5A. Las variantes portadoras de sustituciones de aminoácidos que conferían una sensibilidad reducida a los inhibidores de la NS5A (L31F/V, Y93C/H), los inhibidores de la nucleósido polimerasa (S282T) y los inhibidores no nucleósidos de la polimerasa (C316N, M414I/L, P495A) seguían siendo sensibles a simeprevir *in vitro*.

Eficacia y seguridad clínicas

La respuesta viral sostenida (RVS) fue el criterio principal en todos los estudios y fue definido como los niveles de ARN del VHC por debajo del límite inferior de cuantificación (LidC) detectable o indetectable a las 12 semanas (RVS12) o a las 24 semanas (RVS24) después de la finalización planeada del tratamiento (estudios C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 y HPC3011) o después de la finalización real del tratamiento (estudios HPC2014, HPC3017, HPC3018 y HPC3021) (LidC de 25 UI/ml y límite de detección de 15 UI/ml excepto en los estudios HPC2014 y HPC3021 donde el LidC y límite de detección fue 15 UI/ml).

Los pacientes tenían enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), valores de ARN del VHC de al menos 10.000 UI/ml e histopatología hepática compatible con Hepatitis C Crónica (HCC) (si está disponible).

Simeprevir en combinación con sofosbuvir

La eficacia de simeprevir (150 mg una vez al día) como parte de un régimen libre de interferón (sofosbuvir, 400 mg una vez al día) fue evaluado en pacientes infectados con VHC genotipos 1 ó 4 que habían, o no, sido tratados previamente (siguiendo la terapia base de interferón previa) (tabla 3).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAT. NAC. N° 13.168

9201

Tabla 3: Estudios realizados con simeprevir + sofosbuvir: población y resumen del diseño del estudio

| Estudio ¹ | Población | Número de pacientes que participaron en el estudio | Resumen del diseño del estudio |
|------------------------------|--|--|---|
| HPC3017 (OPTIMIST-1; Fase 3) | Genotipo 1, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente ² , sin cirrosis | 310 | 8 ó 12 semanas SMV + sofosbuvir |
| HPC3018 (OPTIMIST-2; fase 3) | Genotipo 1, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente ² , con cirrosis compensada | 103 | 12 semanas SMV + sofosbuvir |
| HPC2002 (COSMOS; fase 2) | Genotipo 1, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes respondedores nulos ³ , con cirrosis compensada o sin cirrosis | 167 | 12 ó 24 semanas SMV + sofosbuvir, con o sin ribavirina ⁴ |
| HPC2014 (OSIRIS; fase 2) | Genotipo 4, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente ² , con cirrosis compensada o sin cirrosis | 63 | <u>Pacientes sin cirrosis:</u> 8 ó 12 semanas SMV + sofosbuvir; <u>Pacientes con cirrosis:</u> 12 semanas SMV + sofosbuvir |
| HPC3021 (PLUTO; fase 3) | Genotipo 4, pacientes no tratados previamente (naïve) o pacientes tratados previamente ² , con cirrosis compensada o sin cirrosis | 40 | 12 semanas SMV + sofosbuvir |

SMV = simeprevir.

- 1 Estudio abierto, aleatorizado, excepto para los estudios HPC3018 y HPC3021 los cuales fueron de un solo brazo y el estudio HPC2014 que fue parcialmente aleatorizado.
- 2 Incluyendo recaídas, respondedores parciales y nulos a un tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.
- 3 Tratamiento anterior con peginterferón alfa y ribavirina.
- 4 Dosificación diaria de ribavirina basada en el peso corporal de acuerdo con el prospecto de ribavirina.

Eficacia en pacientes con genotipo 1 del VHC

OPTIMIST-1 y OPTIMIST-2

En los estudios HPC3017 (OPTIMIST-1) y HPC3018 (OPTIMIST-2), los pacientes recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (sólo HPC3017) ó 12 semanas (HPC3017 y HPC3018) (ver tabla 3). Pacientes sin cirrosis fueron incluidos en el estudio HPC3017, pacientes con cirrosis fueron incluidos en el estudio HPC3018 (tabla 4).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phl_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUELPI NG TBANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684



9201

Tabla 4: Características demográficas y basales (estudios HPC3017 y HPC3018)

| | HPC3017 N = 310 | HPC3018 N = 103 |
|---|--------------------|--------------------|
| Edad (años) | | |
| mediana (rango) | 56 (19-70) | 58 (29-69) |
| % por encima de los 65 años | 6% | 6% |
| Género masculino | 55% | 81% |
| Raza | | |
| Blanca | 80% | 81% |
| Negra/Afroamericana | 18% | 19% |
| Hispanos | 16% | 16% |
| IMC ≥ 30 kg/m ² | 34% | 40% |
| Mediana basal de los niveles de ARN VHC (log ₁₀ UI/ml) | 6,8 | 6,8 |
| Presencia de cirrosis | | |
| sin cirrosis | 100% | 0% |
| con cirrosis | 0% | 100% |
| Historial de tratamiento previo | | |
| No tratados previamente | 70% | 49% |
| Tratados previamente ¹ | 30% | 51% |
| Genotipo <i>IL28B</i> | | |
| CC | 27% | 28% |
| no-CC | 73% | 72% |
| Geno/subtipo VHC y presencia basal del polimorfismo Q80K en VHC genotipo 1a | | |
| VHC genotipo 1a | 75% | 70% |
| con Q80K | 41% | 47% |
| VHC genotipo 1b | 25% | 30% |

¹ Incluyendo recaídas, respondedores parciales y nulos tratados anteriormente con interferón (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina y pacientes intolerantes a interferón.

La tasa de RVS12 para pacientes sin cirrosis que recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas fue 83% (128/155); todos los pacientes que no alcanzaron RVS12 tuvieron recaída viral (17%; 27/155). La tasa de respuesta en pacientes con o sin cirrosis que recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas se muestra en la tabla 5.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUIE PING JIAN
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

9201

Tabla 5: Resultados del tratamiento en pacientes con infección por genotipo 1 del VHC que recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas (estudios HPC3017 y HPC3018)

| Resultados del tratamiento | Pacientes sin cirrosis N = 155 % (n/N) | Pacientes con cirrosis N = 103 % (n/N) |
|---|--|--|
| RVS12 | 97% (150/155) ¹ | 83% (86/103) ¹ |
| Resultado de pacientes sin RVS12 | | |
| Fallo durante el tratamiento ² | 0% (0/155) | 3% (3/103) |
| Recaída viral ³ | 3% (4/154) | 13% (13/99) |
| Tasa de RVS12 para los subgrupos seleccionados | | |
| Historial de tratamiento anterior | | |
| No tratados previamente | 97% (112/115) | 88% (44/50) |
| Tratados previamente ⁴ | 95% (38/40) | 79% (42/53) |
| Geno/subtipo VHC y presencia basal de polimorfismo Q80K en genotipo 1a VHC | | |
| Genotipo 1a | 97% (112/116) | 83% (60/72) |
| con Q80K | 96% (44/46) | 74% (25/34) |
| sin Q80K | 97% (68/70) | 92% (35/38) |
| Genotipo 1b | 97% (38/39) | 84% (26/31) |

¹ Superior versus la tasa de control histórica (tasa de RVS histórica de tratamientos combinados aprobados o de antivirales de acción directa con peginterferón alfa y ribavirina).

² De los 3 pacientes con fracaso durante el tratamiento, 2 de ellos experimentaron rebrote viral y un paciente interrumpió el tratamiento antes debido a un efecto adverso.

³ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o sin confirmar que son detectables) al finalizar el tratamiento real.

⁴ Incluye recaída, con respuesta parcial y nula al tratamiento previo con interferón (pegilado y no pegilado) con o sin ribavirina.

COSMOS

En el estudio HPC2002 (COSMOS), pacientes con respuesta nula previa y con fibrosis F0-F2 según la escala METAVIR o pacientes no tratados previamente (naïve) y pacientes con respuesta nula previa y con fibrosis F3-F4 según la escala METAVIR y con enfermedad hepática compensada recibieron simeprevir + sofosbuvir, con o sin ribavirina, durante 12 ó 24 semanas (ver tabla 3). Los 167 pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 57 años (rango de 27 a 70 años; con un 5% por encima de 65 años); 64% eran varones; 81% raza caucásica, 19% negros o afroamericanos y un 21% Hispanos; el 37% tenían un IMC \geq 30 kg/m²; la mediana del nivel de ARN del VHC basal fue de 6,7 log₁₀ UI/ml; el 75% no tenían cirrosis (escala METAVIR F0-3) y el 25% tenían cirrosis (escala de fibrosis METAVIR F4); el 78% tenía genotipo 1a del VHC de los cuales el 45% tenían polimorfismo basal Q80K, y el 22% tenía genotipo 1b del VHC; el 86% tenían alelos no-CC de *IL28B* (CT o TT); el 76% fueron respondedores nulos previos a peginterferón alfa y ribavirina, y el 24% eran pacientes no tratados previamente (naïve).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUELING + SANO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

9201

La tabla 6 muestra las tasas de respuesta para los pacientes sin cirrosis (escala METAVIR F0-3) que recibieron 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir con o sin ribavirina; la ampliación del tratamiento a 24 semanas no aumentó la tasa de respuesta en comparación con 12 semanas de tratamiento. No afectaron al resultado del tratamiento ni el uso de ribavirina ni el estado de tratamiento previo (pacientes no tratados previamente (*naïve*) y respondedores nulos previos). La tasa RVS12 general fue similar en pacientes que recibieron simeprevir + sofosbuvir con o sin ribavirina. La tasa de respuesta para pacientes con cirrosis (escala METAVIR F4) que recibieron 12 ó 24 semanas de simeprevir + sofosbuvir se muestra en la tabla 7.

Tabla 6: Resultado del tratamiento en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC sin cirrosis que reciben 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir, con o sin ribavirina (estudio HPC2002)

| Resultado del tratamiento | simeprevir + sofosbuvir N = 21 % (n/N) | simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 43 % (n/N) |
|---|--|---|
| RVS12 | 95% (20/21) | 95% (41/43) |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | |
| Fracaso durante el tratamiento | 0% (0/21) | 0% (0/43) |
| Recidiva viral ¹ | 5% (1/21) | 5% (2/43) |

¹ La recidiva viral se calculó con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos una prueba de seguimiento del ARN del VHC.

Tabla 7: Resultado del tratamiento en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con cirrosis que reciben 12 ó 24 semanas simeprevir + sofosbuvir, con o sin ribavirina (estudio HPC2002)

| Resultado del tratamiento | 12 semanas | | 24 semanas | |
|---|---|---|--|---|
| | simeprevir + sofosbuvir N = 7 % (n/N) | simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 11 % (n/N) | simeprevir + sofosbuvir N = 10 % (n/N) | simeprevir + sofosbuvir + ribavirina N = 13 % (n/N) |
| RVS12 | 86% (6/7) | 91% (10/11) | 100% (10/10) | 92% (12/13) |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | | | |
| Fracaso durante el tratamiento ¹ | 0% (0/7) | 0% (0/11) | 0% (0/10) | 8% (1/13) |
| Recidiva viral ² | 14% (1/7) | 9% (1/11) | 0% (0/10) | 0% (0/12) |

¹ Un único paciente con fracaso al tratamiento interrumpió el tratamiento tempranamente debido a un evento adverso.

² Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento y con al menos un seguimiento de valoración del ARN del VHC.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HIJOS PINO ISANS
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

9201

Eficacia en adultos con genotipo 4 del VHC

En el estudio HPC2014 (OSIRIS), los pacientes recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (pacientes sin cirrosis) o durante 12 semanas (pacientes con o sin cirrosis) (ver tabla 3). Los 63 pacientes que participaron tenían una edad mediana de 51 años (rango de 24 a 68 años; con un 2% por encima de 65 años); el 54% eran varones; el 43% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; la mediana del nivel de ARN del VHC basal fue 6,01 log₁₀ UI/ml; el 37% tenía cirrosis; el 30% tenían genotipo 4a del VHC y un 56% tenían genotipo 4c o 4d del VHC; un 79% tenían alelos no-CC de *IL28B* (CC o TT); un 52% no habían sido tratados previamente y un 48% habían recibido un tratamiento previo.

En el estudio HPC3021 (PLUTO), los pacientes recibieron simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas (ver tabla 3). Los 40 pacientes que participaron tenían una mediana de edad de 51 años (rango de los 29 a 69 años; con un 5% por encima de los 65 años); un 73% eran varones; un 18% tenían un IMC ≥ 30 kg/m²; la mediana del nivel de ARN del VHC basal fue 6,35 log₁₀ UI/ml; un 18% tenían cirrosis; un 25% tenían VHC genotipo 4a y un 73% tenían genotipo 4d del VHC; un 85% tenían alelos no-CC de *IL28B* (CC o TT); un 33% no habían sido tratados previamente y un 68% habían recibido tratamiento previo.

La tasa global de RVS12 para pacientes sin cirrosis que recibieron 8 semanas de simeprevir + sofosbuvir fue del 75% (15/20); todos los pacientes que no alcanzaron RVS12 tuvieron una recaída viral (25%; 5/20). Todos los pacientes con o sin cirrosis que recibieron 12 semanas de simeprevir + sofosbuvir alcanzaron RVS12 (tabla 8).

Tabla 8: Resultado del tratamiento en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC que reciben 12 semanas simeprevir + sofosbuvir (estudios HPC2014 y HPC3021)

| Resultados del tratamiento | Estudio HPC2014 N = 43 % (n/N) | Estudio HPC3021 N = 40 % (n/N) |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| RVS12 | 100% (43/43) | 100% (40/40) |
| Sin cirrosis | 100% (20/20) | 100% (33/33) |
| Con cirrosis | 100% (23/23) | 100% (7/7) |

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina fue evaluada en pacientes infectados con el genotipo 1 ó 4 del VHC, con o sin coinfección por el VIH-1 que no habían sido tratados previamente o que habían tenido un tratamiento previo (tras una terapia previa basada en interferón) (tablas 9 y 10).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684

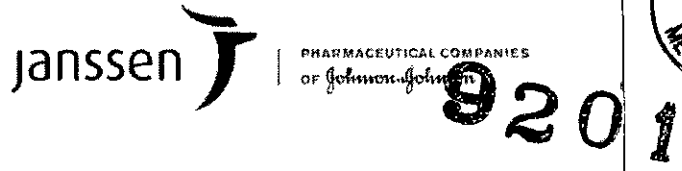


Tabla 9: Estudios llevados a cabo con simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina: población y resumen del diseño del estudio

| Estudio ¹ | Población | Número de pacientes que participaron | Resumen del diseño del estudio |
|---|--|--------------------------------------|---|
| C208 - C216 (QUEST-1 y QUEST-2; Fase 3) | Pacientes con genotipo 1; no tratados previamente, con cirrosis compensada o sin cirrosis | 785 | 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 o 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>Grupo control:</u> 48 semanas placebo + peg-IFN-alfa + RBV |
| HPC3007 (PROMISE; Fase 3) | Pacientes con genotipo 1, con recaída previa ² , con cirrosis compensada o sin cirrosis | 393 | |
| C206 (ASPIRE; Fase 2) | Pacientes con genotipo 1, tratados previamente ⁴ , con cirrosis compensada o sin cirrosis | 462 | 12, 24 ó 48 semanas SMV en combinación con 48 semanas peg-IFN-alfa + RBV; <u>Grupo control:</u> 48 semanas placebo + peg-IFN-alfa + RBV |
| C212 (Fase 3) | Pacientes con genotipo 1, no tratados previamente o tratados previamente ⁴ , pacientes coinfectados VHC/VIH, con cirrosis compensada o sin cirrosis | 106 | <u>Pacientes no tratados previamente o con recaída previa sin cirrosis:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 ó 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>Pacientes no respondedores previos (respondedor parcial o no respondedores) sin cirrosis y todos los pacientes no tratados previamente y tratados previamente con cirrosis:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV |
| HPC3011 (RESTORE; Fase 3) | Pacientes con genotipo 4, no tratados previamente o tratados previamente ⁴ , con cirrosis compensada o sin cirrosis | 107 | <u>Pacientes no tratados previamente o con recaída previa:</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 12 o 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV ³ ; <u>Pacientes no respondedores previos (respondedores parciales o respondedores nulos):</u> 12 semanas SMV + peg-IFN-alfa + RBV, seguido de 36 semanas peg-IFN-alfa + RBV |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUIE PING + BANQ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. INAG. N° 13.168

peg-IFN-alfa = peginterferón alfa; RBV = ribavirina (dos dosis diarias de ribavirina basada en el peso corporal, de acuerdo a el prospecto de ribavirina); SMV = simeprevir.

¹ Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, excepto para los estudios C212 y HPC3011 que fueron abiertos y de un único brazo.

² Recaída tras una terapia previa con interferón.

³ La duración general del tratamiento con peg-IFN-alfa y RBV se guió por la respuesta. La duración total planeada para el tratamiento del VHC fue de 24 semanas si se cumplían los siguientes criterios durante el tratamiento guiado por la respuesta establecidos para el protocolo: ARN del VHC < 25 UI/ml detectable o indetectable a la semana 4 y ARN del VHC indetectable a la semana 12. Las reglas de interrupción del tratamiento para la terapia de VHC se usan para garantizar que los pacientes con respuesta virológica inadecuada al tratamiento discontinúen el mismo en el momento oportuno.

⁴ Se incluyeron pacientes con recaída, respondedores parciales o nulos al tratamiento previo con peginterferón y ribavirina.

Tabla 10: Estudios llevados a cabo con simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina: características basales y demográficas

| | Agrupado C208 y C216 N = 785 | HPC3007 N = 393 | C206 N = 462 | C212 ¹ N = 106 | HPC3011 N = 107 |
|---|------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|
| Edad (años) | | | | | |
| mediana (intervalo) | 47 (18-73) | 52 (20-71) | 50 (20-69) | 48 (27-67) | 49 (27-69) |
| % por encima de 65 años | 2% | 3% | 3% | 2% | 5% |
| Género masculino | 56% | 66% | 67% | 85% | 79% |
| Raza | | | | | |
| Caucásicos | 91% | 94% | 93% | 82% | 72% |
| Negros/Afroamericanos | 7% | 3% | 5% | 14% | 28% |
| Asiáticos | 1% | 2% | 2% | 1% | - |
| Hispanos | 17% | 7% | - | 6% | 7% |
| IMC ≥ 30 kg/m ² | 23% | 26% | 25% | 12% | 14% |
| Niveles basales ARN de VHC > 800.000 UI/ml | 78% | 84% | 86% | 86% | 60% |
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | | | | |
| F0-2 | 74% | 69% | 63% | 67% | 57% |
| F3 | 16% | 15% | 19% | 19% | 14% |
| F4 | 10% | 15% | 18% | 13% | 29% |
| Genotipo <i>IL28B</i> | | | | | |
| CC | 29% | 24% | 18% | 27% | 8% |
| CT | 56% | 64% | 65% | 56% | 58% |
| TT | 15% | 12% | 18% | 17% | 35% |
| Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en VHC genotipo 1a | | | | | |
| genotipo 1a VHC con Q80K | 48% | 42% | 41% | 82% | - |
| genotipo 1b del VHC | 34% | 31% | 27% | 34% | - |
| genotipo 1a del VHC | 51% | 58% | 58% | 17% | - |
| genotipo 4a-4d del VHC | - | - | - | - | 42% - 24% |
| Historial de tratamiento previo | | | | | |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING ISAN
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

| | | | | | |
|-----------------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| No tratados previamente | 100% | - | - | 50% | 33% |
| Tratados previamente ² | - | - | - | - | - |
| recaida previa | | 100% | 40% | 14% | 21% |
| respondedor parcial | | - | 35% | 9% | 9% |
| previo | | - | 25% | 26% | 37% |
| respondedor nulo | | | | | |
| previo | | | | | |

¹ pacientes coinfectados con VHC/HIV-1.

² Tratados previamente con peginterferón y ribavirina.

Eficacia en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente

En los estudios C208 (QUEST-1) y C216 (QUEST-2), los pacientes no tratados previamente (naïve) recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa + ribavirina (ver tablas 9 y 10). En el estudio C208, todos los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a; en el estudio C216, el 69% de los pacientes recibieron peginterferón alfa-2a y un 31% recibieron peginterferón alfa-2b.

La tabla 11 muestra la tasa de respuesta en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente (naïve).

Tabla 11: Resultado del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no tratados previamente (datos agrupados de los estudios C208 y C216)

| Resultado del tratamiento | simeprevir + peginterferón + ribavirina N = 521 % (n/N) | placebo + peginterferón + ribavirina N = 264 % (n/N) |
|--|--|---|
| RVS12 global | 80% (419/521) ¹ | 50% (132/264) |
| Resultado para pacientes sin RVS12 | | |
| Fracaso durante el tratamiento | 8% (42/521) | 33% (87/264) |
| Recidiva viral ² | 11% (51/470) | 23% (39/172) |
| Tasas de RVS12 para los subgrupos seleccionados | | |
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | |
| F0-2 | 84% (317/378) | 55% (106/192) |
| F3-4 | 68% (89/130) | 36% (26/72) |
| F4 | 60% (29/48) | 34% (11/32) |
| Genotipo IL28B | | |
| CC | 95% (144/152) | 80% (63/79) |
| CT | 78% (228/292) | 41% (61/147) |
| TT | 61% (47/77) | 21% (8/38) |
| Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en VHC genotipo 1a | | |
| Genotipo 1a | 75% (191/254) | 47% (62/131) |
| con Q80K | 58% (49/84) | 52% (23/44) |

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

9201



| | | |
|-------------|---------------|--------------|
| sin Q80K | 84% (138/165) | 43% (36/83) |
| Genotipo 1b | 85% (228/267) | 53% (70/133) |

¹ p < 0,001.

² Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real. Incluye 4 pacientes tratados con simeprevir que sufrieron recidiva después de la RVS12.

El ochenta y ocho por ciento (459/521) de los pacientes tratados con simeprevir fueron seleccionables para una duración total del tratamiento de 24 semanas; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 88%. El setenta y nueve por ciento (404/509) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 90%. La proporción de los pacientes tratados con simeprevir con ARN del VHC detectable < 25 UI/ml en la semana 4 fue del 14% (70/509); el 67% alcanzó RVS12.

En los análisis agrupados de los estudios C208 y C216, un 69% (58/84) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo basal Q80K tratados con simeprevir fueron elegidos para un tratamiento de una duración total de 24 semanas; en estos pacientes la tasa RVS12 fue del 78%. Un 65% (53/81) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo Q80K tratados con simeprevir presentaban ARN del VHC indetectable en la semana 4; en estos pacientes la tasa RVS12 fue 79%.

Las tasas de RVS12 fueron significativamente más altas en los pacientes que recibían simeprevir con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b y ribavirina (88 y 78%, respectivamente) que en los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa-2a o peginterferón alfa-2b y ribavirina (62% y 42%, respectivamente) (estudio C216).

Eficacia en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC tratados previamente

En el estudio HPC3007 (PROMISE), los pacientes con recaída tras tratamiento previo basado en interferón recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa-2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa-2a + ribavirina (ver tablas 9 y 10).

En el estudio C206 (ASPIRE), los pacientes que fracasaron al tratamiento previo de peg-IFN/RBV recibieron 12, 24 ó 48 semanas simeprevir (100 mg ó 150 mg una vez al día) en combinación con 48 semanas de peginterferón alfa -2a + ribavirina (ver tablas 9 y 10).

La tabla 12 muestra la tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con infección por genotipo 1 del VHC. La tabla 13 muestra la tasa RVS de los subgrupos seleccionados para el estudio HPC3007.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUET PING TRANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Tabla 12: Resultados del tratamiento en pacientes tratados previamente¹ infectados por el genotipo 1 del VHC (estudios HPC3007 y C206)

| Resultados del tratamiento | Estudio HPC3007 | | Estudio C206 | |
|--|-------------------------------|--------------------|---|--------------------|
| | simeprevir % (n/N) | placebo % (n/N) | 150 mg simeprevir 12 semanas % (n/N) | placebo % (n/N) |
| RVS² | | | | |
| Recidiva previa | 79% (206/260) ³ | 37% (49/133) | 77% (20/26) | 37% (10/27) |
| Respuesta parcial previa | - | - | 65% (15/23) | 9% (2/23) |
| Sin respuesta previa | - | - | 53% (9/17) | 19% (3/16) |
| Resultados para pacientes sin RVS | | | | |
| Fracaso durante el tratamiento | | | | |
| Recidiva previa | 3% (8/260) | 27% (36/133) | 8% (2/26) | 22% (6/27) |
| Respuesta parcial previa | - | - | 22% (5/23) | 78% (18/23) |
| Sin respuesta previa | - | - | 35% (6/17) | 75% (12/16) |
| Recaída Viral⁴ | | | | |
| Recidiva previa | 19% (46/249) | 48% (45/93) | 13% (3/23) | 47% (9/19) |
| Respuesta parcial previa | - | - | 6% (1/17) | 50% (2/4) |
| Sin respuesta previa | - | - | 18% (2/11) | 25% (1/4) |

¹ Tratamiento previo con peginterferón y ribavirina.

² RVS: RVS12 para el estudio HPC3007 y RVS24 para el estudio C206.

³ p < 0,001.

⁴ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC. El estudio HPC3007: incluyó a 5 pacientes tratados con simeprevir que sufrieron recidiva después de la RVS12.

Tabla 13: Tasas RVS12 para los subgrupos seleccionados (estudio HPC3007)

| Subgrupo | simeprevir + peginterferón + ribavirina % (n/N) | placebo + peginterferón + ribavirina % (n/N) |
|--|---|--|
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | |
| F0-2 | 82% (137/167) | 41% (40/98) |
| F3-4 | 73% (61/83) | 24% (8/34) |
| F4 | 74% (29/39) | 26% (5/19) |
| Genotipo IL28B | | |
| CC | 89% (55/62) | 53% (18/34) |

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

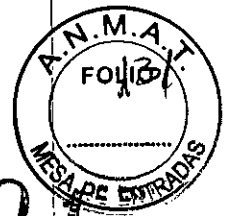
AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUB. HHS + BANKS
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



9201

| | | |
|---|---------------|-------------|
| CT | 78% (131/167) | 34% (28/83) |
| TT | 65% (20/31) | 19% (3/16) |
| Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en VHC genotipo 1a | | |
| Genotipo 1a | 70% (78/111) | 28% (15/54) |
| con Q80K | 47% (14/30) | 30% (6/20) |
| sin Q80K | 79% (62/79) | 26% (9/34) |
| Genotipo 1b | 86% (128/149) | 43% (34/79) |

En el estudio HPC3007, el 93% (241/260) de los pacientes tratados con simeprevir fueron elegibles para una duración total del tratamiento de 24 semanas; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 83%. El setenta y siete por ciento (200/259) de los pacientes tratados con simeprevir tenían ARN del VHC indetectable en la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%. La proporción de pacientes tratados con simeprevir con ARN del VHC detectable < 25 UI/ml en la semana 4 fue 18% (47/259); el 60% alcanzó RVS12.

En el estudio HPC3007, el 80% (24/30) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo basal Q80K tratados con simeprevir fueron elegidos para un tratamiento de duración total de 24 semanas; en estos pacientes la tasa RVS12 fue un 58%. El 45% (13/29) de los pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC con presencia del polimorfismo Q80K tratados con simeprevir presentaban ARN del VHC indetectable a la semana 4; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 77%.

Eficacia en pacientes con coinfección por el genotipo 1 del VHC y el VIH-1

En el estudio C212, los pacientes coinfectados con VIH-1 sin tratamiento previo (naïve) o con fracaso al tratamiento previo con peg-IFN/RBV recibieron simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa 2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa 2a + ribavirina (ver tablas 9 y 10). El ochenta y ocho por ciento (n = 93) de los pacientes estaban recibiendo terapia para el VIH, en su mayoría con ZITIANs + raltegravir. La mediana del recuento de leucocitos CD4+ basal de los pacientes que recibían terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) era de 561 x 106 células/ml (intervalo: 275-1.407 x 106 células/ml).

La tabla 14 muestra las tasas de respuesta en los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC coinfectados con VIH-1.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Tabla 14: Resultado del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC y coinfectados por el VIH-1 (estudio C212)

| Resultado del tratamiento | Pacientes no tratados previamente (naïve) N = 53 % (n/N) | Pacientes con recidiva previa N = 15 % (n/N) | Pacientes con respuesta parcial previa N = 10 % (n/N) | Pacientes sin respuesta previa N = 28 % (n/N) |
|---|--|--|---|---|
| RVS12 | 79% (42/53) ¹ | 87% (13/15) | 70% (7/10) | 57% (16/28) ¹ |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | | | |
| Fracaso durante el tratamiento | 9% (5/53) | 0% (0/15) | 20% (2/10) | 39% (11/28) |
| Recidiva viral ² | 10% (5/48) | 13% (2/15) | 0% (0/7) | 12% (2/17) |
| Tasas de RVS12 para los subgrupos seleccionados | | | | |
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | | | |
| F0-2 | 89% (24/27) | 78% (7/9) | 50% (1/2) | 57% (4/7) |
| F3-4 | 57% (4/7) | 100% (2/2) | 67% (2/3) | 60% (6/10) |
| F4 | 100% (2/2) | 100% (1/1) | 100% (1/1) | 60% (3/5) |
| Genotipo IL28B | | | | |
| CC | 100% (15/15) | 100% (7/7) | 100% (1/1) | 80% (4/5) |
| CT | 70% (19/27) | 100% (6/6) | 71% (5/7) | 53% (10/19) |
| TT | 80% (8/10) | 0% (0/2) | 50% (1/2) | 50% (2/4) |
| Genotipo/subtipo del VHC y presencia del polimorfismo Q80K en VHC genotipo 1a | | | | |
| Genotipo 1a | 77% (33/43) | 83% (10/12) | 67% (6/9) | 54% (13/24) |
| con Q80K | 86% (12/14) | 33% (1/3) | 100% (1/1) | 50% (6/12) |
| sin Q80K | 72% (21/29) | 100% (9/9) | 63% (5/8) | 58% (7/12) |
| Genotipo 1b | 90% (9/10) | 100% (3/3) | 100% (1/1) | 75% (3/4) |

¹ p < 0,001 en comparación con control histórico de peginterferón alfa y ribavirina.

² Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable al finalizar el tratamiento real y con al menos una valoración de seguimiento del ARN del VHC. Incluye un respondedor nulo previo que experimentó recidiva después de RVS12, y mediante un análisis filogenético se ha evidenciado que se trata de una reinfección por otro VHC.

El ochenta y nueve por ciento (54/61) de los pacientes no tratados previamente (naïve) y con recidiva previa sin cirrosis tratados con simeprevir fueron seleccionables para 24 semanas de tratamiento; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 87%.

El setenta y uno por ciento (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) y 36% (10/28) de los pacientes sin tratamiento previo (naïve), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4. En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 89%, 93%, 75% y 90%, respectivamente.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phl_EUPI Feb-17_V.3_S_es

EARM. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Dos pacientes con VIH tuvieron fracaso virológico definido como un valor confirmado de ARN del VIH-1 ≥ 200 copias/ml después de un valor previo de < 50 copias/ml; estos fracasos se produjeron 36 y 48 semanas después del final del tratamiento con simeprevir.

Eficacia en pacientes con infección por el genotipo 4 del VHC

En el estudio HPC3011 (RESTORE), los pacientes que no habían sido tratados previamente o con fracaso previo a peg-IFN/RBV recibieron terapia con simeprevir (150 mg una vez al día) + peginterferón alfa 2a + ribavirina durante 12 semanas, seguido de 12 ó 36 semanas adicionales de peginterferón alfa 2a + ribavirina (ver tablas 9 y 10):

La Tabla 15 muestra las tasas de respuesta en los pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC.

Tabla 15: Resultado del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 4 del VHC (estudio HPC3011)

| Resultado del tratamiento | Pacientes no tratados previamente N = 35 % (n/N) | Pacientes con recidiva previa N = 22 % (n/N) | Pacientes con respuesta parcial previa N = 10 % (n/N) | Pacientes sin respuesta previa N = 40 % (n/N) |
|---|--|--|---|---|
| RVS12 | 83% (29/35) | 86% (19/22) | 60% (6/10) | 40% (16/40) |
| Resultado de los pacientes sin RVS12 | | | | |
| Fracaso durante el tratamiento | 9% (3/35) | 9% (2/22) | 20% (2/10) | 45% (18/40) |
| Recidiva viral ¹ | 9% (3/35) | 5% (1/22) | 20% (2/10) | 15% (6/40) |
| Tasas RVS12 para los subgrupos seleccionados | | | | |
| Grado de fibrosis según la escala METAVIR | | | | |
| F0-2 | 85% (22/26) | 91% (10/11) | 100% (5/5) | 47% (8/17) |
| F3-4 | 78% (7/9) | 82% (9/11) | 20% (1/5) | 35% (7/20) |
| F4 | 50% (1/2) | 78% (7/9) | 20% (1/5) | 36% (5/14) |
| Genotipo IL28B | | | | |
| CC | 100% (7/7) | 100% (1/1) | - | - |
| CT | 82% (14/17) | 82% (14/17) | 60% (3/5) | 41% (9/22) |
| TT | 80% (8/10) | 100% (4/4) | 60% (3/5) | 39% (7/18) |

¹ Las tasas de recidiva viral se calculan con un denominador de pacientes con ARN del VHC indetectable (o detectable sin confirmar) al finalizar el tratamiento real.

El ochenta y nueve por ciento (51/57) de los pacientes no tratados previamente (naïve) y con recidiva previa tratados con simeprevir fueron seleccionados para una duración de tratamiento total de 24 semanas; en estos pacientes la tasa de RVS12 fue del 94%.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

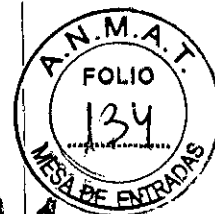
AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES
or Johnson & Johnson

9201



El ochenta por ciento (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) y 49% (19/39) de los pacientes sin tratamiento previo (naïve), con recidiva previa, con respuesta parcial previa y con respuesta nula previa tratados con simeprevir, respectivamente, presentaron ARN del VHC indetectable en la semana 4. En estos pacientes, las tasas de RVS12 fueron del 96%, 94%, 100% y 68%, respectivamente.

Las tasas de rebrote viral fueron del 24% (11/45), 20% (5/25) y 11% (4/36) en los pacientes con genotipo 4a, 4d y 4/otro, respectivamente. No se conoce la relevancia clínica de esta diferencia en las tasas de rebrote viral.

Estudio clínico que ha examinado el intervalo QT

Se evaluó el efecto de 150 mg de simeprevir una vez al día y de 350 mg una vez al día durante 7 días sobre el intervalo QT en un estudio cruzado de cuatro vías, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y activo (400 mg de moxifloxacina una vez al día) en 60 sujetos sanos. No se observaron cambios significativos del intervalo QTc con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día ni con la dosis supratrapéutica de 350 mg una vez al día.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con simeprevir en uno o más grupos de la población pediátrica de 3 años a menores de 18 años de edad en tratamiento para hepatitis C crónica (ver sección "Posología y forma de administración" para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades Farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de simeprevir se han evaluado en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos infectados por el VHC. La exposición plasmática de simeprevir (AUC) en pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2 a 3 veces superior comparada con la observada en los voluntarios sanos. La Cmax en plasma y el AUC de simeprevir fueron similares durante la administración conjunta de simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina y la administración de simeprevir solo.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de simeprevir tras una sola dosis oral de 150 mg de simeprevir tras la ingesta de alimentos es del 62%. Característicamente, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) se consiguen a las 4 ó 6 horas de la administración de la dosis.

Los experimentos in vitro con células Caco-2 humanas indicaron que simeprevir es un sustrato de la Gp-P.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUI PING 7SANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

9201



Efecto de los alimentos en la absorción

En comparación con la toma sin alimentos, la administración de simeprevir con alimentos en voluntarios sanos aumentaba el AUC al 61% tras un desayuno rico en grasas y calorías (928 kcal) y al 69% tras un desayuno con un contenido normal de calorías (533 kcal), y retardaba la absorción 1 y 1,5 horas, respectivamente.

Simeprevir se debe tomar con comida (ver sección "Posología y forma de administración"). El tipo de alimento no afecta a la exposición a simeprevir.

Distribución

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas del plasma (> 99,9%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1 glucoproteína ácida. La unión a las proteínas del plasma no se altera significativamente en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Biotransformación

Simeprevir se metaboliza en el hígado. Experimentos in vitro con microsomas hepáticos humanos indicaron que simeprevir sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema CYP3A4 hepático. No se puede descartar la participación de CYP2C8 y CYP2C19. Los inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 aumentan significativamente la exposición plasmática a simeprevir y los inductores moderados o potentes de la CYP3A4 reducen significativamente la exposición plasmática a simeprevir. Simeprevir no induce el CYP1A2 ni el CYP3A4 in vitro. Simeprevir no es un inhibidor clínicamente relevante de la actividad de la enzima catepsina A.

Experimentos in vitro muestran que simeprevir es un sustrato de los transportadores de fármacos glucoproteína P (Gp-P), MRP2, OATP1B1/3 y OATP2B1. Simeprevir inhibe los transportadores de captación OATP1B1/3 y NTCP y los transportadores de eflujo Gp-P/MDR1, MRP2, BCRP y BSEP. OATP1B1/3 y MRP2 intervienen en el transporte de entrada y salida de la bilirrubina de los hepatocitos. Simeprevir no inhibe el transportador OCT2 in vitro.

Tras una sola administración oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir a voluntarios sanos, la mayoría de la radiactividad en el plasma (hasta el 98%) correspondía a fármaco inalterado y una pequeña parte de la radiactividad en plasma estaba relacionada con los metabolitos (de los que ninguno era un metabolito mayor). Los metabolitos identificados en las heces se formaban por oxidación en la fracción macrocíclica, la fracción aromática o ambas y por O-desmetilación seguida de oxidación.

Eliminación

Simeprevir se elimina mediante excreción biliar. El aclaramiento renal tiene un papel insignificante en su eliminación. Tras una sola administración oral de 200 mg de ¹⁴C-simeprevir a voluntarios sanos, se recuperaba en promedio el 91% de la radiactividad total en las heces. Menos del 1% de la dosis

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S

FARM. HUIEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ES APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

9201



administrada se recuperaba en la orina. En las heces, simeprevir intacto representaba en promedio el 31% de la dosis administrada.

La semivida de eliminación terminal de simeprevir fue de 10 a 13 horas en voluntarios sanos y de 41 horas en pacientes infectados por el VHC que recibieron 200 mg de simeprevir.

Linealidad/no linealidad

La C_{max} plasmática y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentaron en grado más que proporcional a la dosis después de varias dosis de entre 75 y 200 mg una vez al día, y se produjo acumulación tras la administración repetida. El estado estacionario se alcanzó después de la administración diaria durante 7 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años de edad)

Existen datos limitados sobre el uso de simeprevir en pacientes de más de 65 años. La edad (18-73 años) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional (n=21, edad superior a 65 años) de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir. No es necesario ajustar la dosis de simeprevir en los pacientes de edad avanzada (ver sección "Posología y forma de administración").

Insuficiencia renal

La eliminación renal de simeprevir es insignificante. Por consiguiente, no se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto de importancia clínica en la exposición a simeprevir.

En comparación con los voluntarios sanos con función renal normal (clasificado considerando el índice estimado de filtrado glomerular (eGFR) ≥ 80 ml/min de la Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]), el AUC media en estado estacionario de simeprevir era un 1,62 veces más alto (intervalo de confianza del 90%: 0,73 - 3,6), en los sujetos con insuficiencia renal grave (eGFR inferior a 30 ml/min). Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba simeprevir a estos pacientes (ver sección "Posología y forma de administración").

Como simeprevir se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine significativamente mediante diálisis.

Para su uso en pacientes con insuficiencia renal, consulte los respectivos prospectos de los medicamentos utilizados en combinación con simeprevir.


Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es


FARM. MUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



9201

Insuficiencia hepática

Simeprevir se metaboliza principalmente en el hígado.

La exposición plasmática a simeprevir en los pacientes infectados por el VHC fue alrededor de 2- a 3- veces superior en comparación con la observada en los voluntarios sanos.

En comparación con los voluntarios sanos con función hepática normal, el AUC media en estado estacionario de simeprevir fue 2,4 veces mayor en sujetos no infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y 5,2 veces mayor en los sujetos no infectados por el VHC con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

No es necesario ajustar la dosis de simeprevir en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de simeprevir en los pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C). No se recomienda el uso de OLYSIO® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver las secciones "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Para su uso en pacientes con insuficiencia hepática, consulte los respectivos prospectos de los medicamentos utilizados en combinación con simeprevir.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo. El sexo no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal o del índice de masa corporal. Estas características no presentaron efectos de importancia clínica en la farmacocinética de simeprevir según un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Raza

Las estimaciones de la exposición a simeprevir obtenidas de la farmacocinética poblacional eran similares en los pacientes caucásicos y negros/afroamericanos infectados por el VHC tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

En un estudio fase 3 llevado a cabo en China y Corea del Sur, la exposición media plasmática de simeprevir en los pacientes Asiáticos infectados por VHC fue 2,1 veces más alta comparada con los pacientes no Asiáticos infectados por VHC en la población de los estudios agrupados fase 3 globales.

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



9201

Pacientes coinfectados con el VIH-1

Los parámetros farmacocinéticos de simeprevir fueron similares en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con o sin coinfección por el VIH-1.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de simeprevir en niños menores de 18 años.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En roedores, simeprevir provocó efectos tóxicos en el hígado, páncreas y sistema gastrointestinal. La dosificación de los animales dio lugar a exposiciones similares (perros) o inferiores (ratas) que las observadas en humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día. En perros, simeprevir se asoció con necrosis hepatocelular multifocal reversible con aumentos asociados de ALT, AST, fosfatasa alcalina y/o bilirrubina. Este efecto se observaba con exposiciones sistémicas más altas (11 veces) que en los seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día.

In vitro, simeprevir resultó levemente irritante para los ojos. *In vitro*, simeprevir indujo una respuesta fototóxica en fibroblastos BALB/c 3T3 tras la exposición a radiación UVA, en ausencia o presencia de suplementos de proteínas. Simeprevir no fue irritante para la piel de conejos, y no es probable que cause sensibilización cutánea.

En los estudios realizados en animales no aparecieron efectos adversos de simeprevir en las funciones vitales (sistemas cardíaco, respiratorio y nervioso central).

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Simeprevir no fue genotóxico en una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con simeprevir.

Toxicología para la reproducción

Estudios realizados en ratas no revelaron hallazgos importantes en la fertilidad, el desarrollo embriofetal o el desarrollo pre y posnatal con ninguna de las dosis ensayadas (correspondientes a una exposición sistémica en ratas similar o inferior a la observada en los seres humanos con la dosis recomendada de 150 mg una vez al día). Se notificaron costillas supernumerarias y retraso en la osificación en los ratones con exposiciones 4 veces superiores a las observadas en los seres humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez al día.

En ratas preñadas, las concentraciones de simeprevir en la placenta, el hígado fetal y el feto fueron menores que las observadas en la sangre. Cuando se administraba a ratas lactantes, simeprevir se detectaba en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
SO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Simeprevir está clasificado como una sustancia PBT (persistente, bioacumulativa y tóxica) (ver sección "Precauciones especiales de eliminación").

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con OLYSIO® debe ser iniciado y monitoreado por un médico con experiencia en el manejo de la HCC.

Posología

La dosis recomendada de OLYSIO® es una cápsula de 150 mg una vez al día, tomada con alimentos.

OLYSIO® se debe utilizar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Cuando se considere iniciar un tratamiento combinado de OLYSIO® con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer a los pacientes un test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Consulte también las fichas técnicas de los medicamentos que se utilizan en combinación con OLYSIO®.

El/los medicamento(s) recomendado(s) para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada con OLYSIO® se detalla en las tablas 16 y 17.

Tabla 16: Duración recomendada del tratamiento combinado de OLYSIO® con sofosbuvir en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4, con o sin rivabirina

| Población de pacientes | Duración del tratamiento |
|-------------------------------------|--|
| Pacientes sin cirrosis | 12 semanas OLYSIO® + sofosbuvir |
| Pacientes con cirrosis ¹ | 24 semanas OLYSIO® + sofosbuvir o 12 semanas OLYSIO® + sofosbuvir + ribavirina ² 12 semanas OLYSIO® + sofosbuvir (sin ribavirina) se puede tener en cuenta para los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión clínica de la enfermedad y para los que se disponga de opciones de retratamiento (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas") |

Specialist: SF

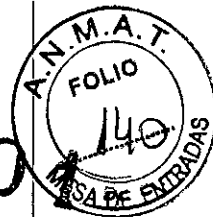
HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_65

FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



- ¹ Antes de comenzar tratamiento de OLYSIO® en combinación con sofosbuvir en pacientes cirróticos infectados por el genotipo 1a del VHC se debe considerar la realización del test de determinación del polimorfismo Q80K (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- ² La dosis diaria de ribavirina se debe establecer en función del peso (< 75 kg = 1.000 mg y ≥ 75 kg = 1.200 mg) y se administra por vía oral en dos dosis diarias con alimentos; consulte también el prospecto de ribavirina.

Tabla 17: Duración recomendada del tratamiento para la terapia combinada de OLYSIO® con peginterferón alfa y ribavirina¹ en pacientes con VHC genotipo 1 ó 4.

| Población de pacientes | Duración del tratamiento |
|---|---|
| Pacientes no tratados previamente (<i>naïve</i>) y con recidiva previa ² | |
| con o sin cirrosis, que no están coinfectados con el VIH | 24 semanas ³ El tratamiento con OLYSIO® se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa + ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 12 semanas adicionales con peginterferón alfa + ribavirina. |
| sin cirrosis, que están coinfectados con VIH | |
| con cirrosis, que están coinfectados con el VIH | 48 semanas ³ El tratamiento con OLYSIO® se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa + ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa+y ribavirina. |
| Pacientes sin respuesta previa (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) ² | |
| con o sin cirrosis, que están o no están coinfectados con el VIH | 48 semanas ³ El tratamiento con OLYSIO® se debe iniciar en combinación con peginterferón alfa + ribavirina y ser administrado durante 12 semanas y posteriormente continuar durante 36 semanas adicionales con peginterferón alfa + ribavirina. |

¹ Cuando se considere utilizar un tratamiento combinado de OLYSIO® con peginterferón alfa y ribavirina en los pacientes con VHC genotipo 1a, antes de comenzar el tratamiento se debe realizar un test de identificación del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

² Experiencia del tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado), con o sin ribavirina (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

³ Duración recomendada de tratamiento siempre y cuando el paciente no cumpla una regla de interrupción del tratamiento (ver tabla 18).

Consulte en la tabla 18 las reglas de interrupción del tratamiento basándose en los valores de ARN del VHC en las semanas 4, 12 y 24 para los pacientes que reciben tratamiento con OLYSIO®, peginterferón alfa y ribavirina.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

PHARM. HUEI RING + SANO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684



PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

9201



Interrupción del tratamiento en los pacientes con respuesta virológica insuficiente al tratamiento.

OLYSIO® en combinación con sofosbuvir

No hay reglas virológicas de interrupción del tratamiento que apliquen a la combinación de OLYSIO® con sofosbuvir.

OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

Es improbable que los pacientes con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento alcancen una respuesta virológica sostenida (RVS), por lo que se recomienda la interrupción del tratamiento en estos pacientes. Los umbrales del ARN del VHC que indican la interrupción del tratamiento (es decir, reglas de interrupción del tratamiento) se presentan en la tabla 18.

Tabla 18: Reglas de interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento.

| ARN del VHC | Medida |
|--|--|
| Semana 4 de tratamiento ≥ 25 UI/ml | Interrupción de OLYSIO®, peginterferón alfa y ribavirina |
| Semana 12 de tratamiento: ≥ 25 UI/ml ¹ | Interrupción de peginterferón alfa y ribavirina (el tratamiento con OLYSIO® está completo en la semana 12) |
| Semana 24 de tratamiento: ≥ 25 UI/ml ¹ | Interrupción de peginterferón alfa y ribavirina. |

¹ En caso de que el ARN del VHC sea ≥ 25 UI/ml después de haber sido previamente indetectable, se recomienda repetir el test de ARN de VHC para confirmar los niveles de ARN del VHC antes de interrumpir el tratamiento para VHC.

Ajuste de la dosis o interrupción del tratamiento con OLYSIO®

Para evitar el fracaso del tratamiento, no se debe reducir ni interrumpir la dosis de OLYSIO®. Si se interrumpe el tratamiento con OLYSIO® por reacciones adversas o respuesta virológica insuficiente durante el tratamiento, no se deberá reanudar el tratamiento con OLYSIO®.

Ajuste de la dosis o interrupción de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO® para el tratamiento de la HCC.

En caso de que se produzcan reacciones adversas, posiblemente relacionadas con los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO® para el tratamiento de la HCC, que requieren el ajuste de la dosis o la interrupción del/los medicamento(s), consulte las indicaciones que aparecen en los respectivos prospectos de estos medicamentos.

Si por cualquier motivo se retiran de forma permanente los otros medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO® para el tratamiento de la HCC, también se deberá interrumpir el

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S es

HA approval date:

FARM. HUIEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

9201



tratamiento con OLYSIO®. Cuando a la combinación de OLYSIO® y sofosbuvir se añade ribavirina, y sea necesario interrumpir el tratamiento con ribavirina, se puede continuar el tratamiento con OLYSIO® y sofosbuvir sin ribavirina (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de OLYSIO® y el paciente lo advierte en las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma, el paciente debe tomar la dosis omitida de OLYSIO® con alimentos lo antes posible y tomar después la dosis siguiente de OLYSIO® a la hora habitual prevista.

Si se omite una dosis de OLYSIO® más de 12 horas después de la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida de OLYSIO® y debe reanudar la toma de OLYSIO® con alimentos a la hora habitual prevista.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años de edad)

Existen datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de OLYSIO® en pacientes de más de 65 años.

No hay datos de seguridad y eficacia de OLYSIO® en los pacientes mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO® en los pacientes de edad avanzada (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se han observado aumentos en la exposición de simeprevir en los sujetos con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado OLYSIO® en pacientes infectados con el VHC con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal, incluidos los pacientes que precisan hemodiálisis. Como la exposición puede aumentar en los pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave, se recomienda precaución cuando se prescriba OLYSIO® a estos pacientes (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Consulte los prospectos de los medicamentos utilizados en combinación con OLYSIO® en relación a su uso en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO® en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de OLYSIO® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades Farmacocinéticas").

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684



9201

Raza

No es necesario ajustar la dosis en función de la raza (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLYSIO® en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1)

No es necesario ajustar la dosis de OLYSIO® en pacientes coinfectados con el VHC y el VIH-1 (ver secciones "Reacciones adversas", "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas").

OLYSIO® en combinación con sofosbuvir: Los pacientes coinfectados con el VHC y el VIH-1 se deben tratar con la misma duración que los infectados únicamente con el VHC.

OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: los pacientes coinfectados con el VHC y VIH-1, se deben tratar con la misma duración que los infectados únicamente con el VHC, a excepción de los pacientes coinfectados con cirrosis que, después de completar 12 semanas de tratamiento con OLYSIO®, peginterferón alfa y ribavirina, deben recibir 36 semanas de tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina (duración total del tratamiento de 48 semanas).

Consulte en las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" las interacciones importantes con los agentes antirretrovirales.

Forma de administración

OLYSIO® se debe tomar por vía oral una vez al día con alimentos (ver sección "Propiedades farmacocinéticas"). La cápsula se debe tragar entera.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enlistados en sección "Fórmula cuali y cuantitativa".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

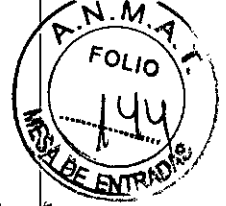
QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysis®
Nro de registro: 57.684

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



9201

No se ha estudiado la eficacia de OLYSIO® en pacientes con VHC genotipos 2, 3, 5 ni 6; por lo tanto, OLYSIO® no se debe utilizar en estos pacientes (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

OLYSIO® no se debe administrar en monoterapia y se deberá prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC.

Consulte los prospectos de los medicamentos administrados de forma conjunta antes de comenzar un tratamiento con OLYSIO®. Las advertencias y precauciones relativas a estos medicamentos son igualmente válidas para su uso en el tratamiento combinado con OLYSIO®.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de OLYSIO® para retratar a pacientes que o han fallado a un tratamiento basado en un inhibidor de la proteasa NS3-4A del VHC (ver secciones "Propiedades farmacodinámicas" y "Datos preclínicos sobre seguridad").

Descompensación hepática y fracaso hepático

Se han notificado casos de descompensación hepática y fracaso hepático pos-comercialización, incluidos casos mortales, en los pacientes tratados con OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina y en combinación con sofosbuvir. Aunque la causalidad es difícil de establecer debido a los antecedentes de enfermedad hepática avanzada, no se puede excluir un riesgo potencial. Por lo tanto, en los pacientes que tienen un alto riesgo de tener descompensación hepática o fracaso hepático, se deben vigilar los análisis de función hepática antes y según se indique desde un punto de vista clínico durante el tratamiento combinado con OLYSIO®.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de OLYSIO® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver secciones "Posología y forma de administración", "Reacciones adversas" y "Propiedades farmacocinéticas").

Bradycardia grave y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia cuando se utilizaba OLYSIO® en combinación con sofosbuvir junto con amiodarona. No se ha establecido el mecanismo.

Dado que estos casos son potencialmente mortales, solo se debe utilizar amiodarona en los pacientes tratados con OLYSIO® con sofosbuvir cuando las otras alternativas de tratamiento antiarrítmico no sean toleradas o estén contraindicadas.

Si el uso concomitante con amiodarona se considerara necesario, se recomienda un estrecho seguimiento de estos pacientes cuando inicien el tratamiento combinado de OLYSIO® con sofosbuvir. Los pacientes que son identificados como con alto riesgo de bradiarritmia deben ser monitorizados continuamente a lo largo de 48 horas en un centro médico apropiado.

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_03

FARM. HUEI PINK TONING
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

920



Debido a la larga semivida de eliminación de amiodarona, se debe llevar a cabo un adecuado seguimiento también en los pacientes que hayan interrumpido amiodarona en los últimos meses y vayan a iniciar el tratamiento combinado de OLYSIO® con sofosbuvir.

Todos los pacientes que reciben el tratamiento combinado de OLYSIO® con sofosbuvir en combinación con amiodarona con o sin otros medicamentos que reduzcan el ritmo cardíaco deben también ser advertidos de los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco y se les debe recomendar solicitar valoración médica urgente en caso de que aparezcan estos síntomas.

Determinación del polimorfismo basal Q80K de NS3 en pacientes infectados por el genotipo 1a del VHC.

OLYSIO® en combinación con sofosbuvir

En pacientes con VHC genotipo 1a con cirrosis, el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 debe ser considerado antes de iniciar el tratamiento con OLYSIO® en combinación con sofosbuvir (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

En pacientes con VHC genotipo 1a sin cirrosis, la eficacia de simeprevir en combinación con sofosbuvir durante las 12 semanas de tratamiento recomendadas no se ve afectada por la posible presencia del polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

La eficacia de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina se reduce sustancialmente en los pacientes infectados con hepatitis C genotipo 1a que presentan polimorfismo basal Q80K en NS3 en comparación con los pacientes con hepatitis C genotipo 1a sin polimorfismo Q80K en NS3 (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Es altamente recomendable realizar el test de detección de la presencia del polimorfismo Q80K en los pacientes con VHC genotipo 1a cuando se considere un tratamiento con OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Se debe considerar una terapia alternativa en los pacientes infectados con el VHC genotipo 1a con polimorfismo Q80K o en los casos donde el test no esté accesible.

Administración conjunta con otros antivirales de acción directa frente al VHC

OLYSIO® sólo debe ser administrado de forma conjunta con otros antivirales de acción directa si en base a los datos disponibles se considera que los beneficios superan los posibles riesgos. No existen datos que apoyen la administración conjunta de OLYSIO® con telaprevir o boceprevir. Se prevé que estos inhibidores de la proteasa del VHC tengan resistencia cruzada, y la administración concomitante no está recomendada (ver también "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa-2b

En los estudios clínicos, los pacientes asignados aleatoriamente a simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvieron tasas RVS12 numéricamente inferiores y también

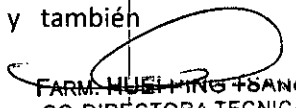
Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es


FARM. HUELIVING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

experimentaron rebrote y recidiva viral más frecuentemente que aquellos tratados con simeprevir en combinación con peginterferón alfa-2a y ribavirina (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Embarazo y anticoncepción

OLYSIO® solo se debe utilizar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil, si el beneficio justifica el riesgo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Las contraindicaciones y advertencias relacionadas a embarazo y requisitos de anticoncepción aplicables a los medicamentos administrados de forma conjunta son también válidas cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO®.

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto. Por tanto, se deberá tener un cuidado extremo para evitar embarazos en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia").

Fotosensibilidad

Se han observado reacciones de fotosensibilidad con el tratamiento combinado con OLYSIO® (ver sección "Reacciones adversas"). Los pacientes deben ser informados del riesgo de reacciones de fotosensibilidad y de la importancia de aplicar medidas de protección solar apropiadas durante el tratamiento con OLYSIO®. Se debe evitar la exposición excesiva al sol y el uso de aparatos de bronceado durante el tratamiento con OLYSIO®. Si aparecen reacciones de fotosensibilidad, se debe valorar la interrupción de OLYSIO® y los pacientes deben ser monitoreados hasta que la reacción se resuelva.

Exantema

Se ha observado exantema en el tratamiento combinado con OLYSIO® (ver sección "Reacciones adversas"). Los pacientes con exantemas leves a moderados deben ser monitoreados por la posible progresión del exantema, incluyendo el desarrollo de signos en las mucosas o síntomas sistémicos. En el caso de que aparezca un exantema grave, se debe interrumpir el tratamiento con OLYSIO® y con los otros medicamentos administrados conjuntamente para el tratamiento de la HCC y los pacientes deben ser vigilados hasta que los síntomas se hayan resuelto.

Análisis de laboratorio durante el tratamiento con OLYSIO®, peginterferón alfa y ribavirina

Se deben monitorear los valores de ARN del VHC en las semanas 4 y 12 y cuando esté indicado clínicamente (consulte además las guías para la duración de tratamiento y reglas de interrupción del tratamiento; sección "Posología y forma de administración"). Se recomienda el uso de un análisis cuantitativo sensible del ARN del VHC para vigilar los valores de éste durante el tratamiento.

Specialist: SF

MAF revision: BB

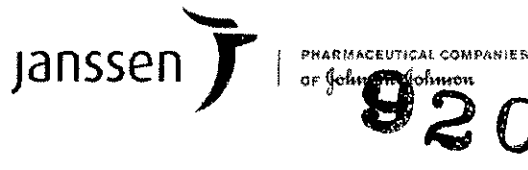
QC: BDM

HA approval date:

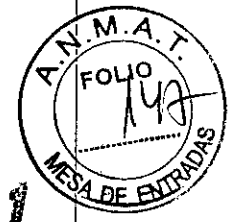
AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684



9201



Consulte en los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina los análisis pre-tratamiento necesarios, durante el tratamiento y pos-tratamiento, que incluyen pruebas hematológicas y bioquímicas (incluidas enzimas hepáticas y bilirrubina) y las pruebas de embarazo requeridas.

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de OLYSIO® con sustancias que moderada o potentemente inducen o inhiben el citocromo P450 3A (CYP3A4) ya que puede originar una exposición a simeprevir notablemente inferior o superior, respectivamente.

Consulte en “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” información sobre las interacciones con otros medicamentos.

Coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con agentes antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Receptores de trasplantes de órganos

No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con ciclosporina dado que induce un aumento significativo de la exposición a simeprevir (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Excipiente de las cápsulas de OLYSIO®

Las cápsulas de OLYSIO® contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados con simeprevir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos en la reproducción (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”). OLYSIO® solamente se debe utilizar durante el embarazo o en mujeres en edad fértil si el beneficio justifica el riesgo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Specialist: SF

HA approval date:

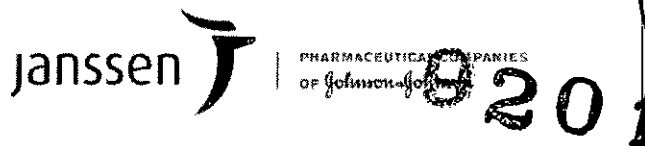
MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phl_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684



Dado que OLYSIO® se debe administrar con otros medicamentos, para el tratamiento de la HCC, las contraindicaciones y advertencias válidas para esos medicamentos también son aplicables cuando se utilizan en el tratamiento combinado con OLYSIO® (ver sección "Contraindicaciones").

Se ha demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina. Se debe tener un cuidado extremo para evitar embarazos en las pacientes y en las parejas femeninas de los pacientes varones. Las pacientes en edad fértil y los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento con ribavirina y después de completar el tratamiento con ribavirina durante el plazo especificado en el prospecto de ribavirina.

Lactancia

Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Cuando se administró a ratas lactantes, simeprevir se detectó en el plasma de las crías lactantes, debido probablemente a su excreción en la leche (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad". No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con OLYSIO® tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir en la fertilidad humana. No se han observado efectos en la fertilidad en los estudios en animales (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OLYSIO® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. El tratamiento combinado con OLYSIO® con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC puede afectar a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. Consulte en los prospectos de los medicamentos administrados de forma conjunta su posible efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición a simeprevir

La enzima principal que interviene en la biotransformación de simeprevir es el CYP3A4 (ver sección "Propiedades farmacocinéticas") y puede ocurrir que otros medicamentos induzcan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de simeprevir a través del CYP3A4. La administración concomitante de OLYSIO® con inhibidores moderados o potentes de CYP3A4 puede aumentar significativamente la exposición plasmática a simeprevir, mientras que la administración concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A4 puede reducir significativamente la exposición plasmática a simeprevir y llevar a una pérdida de eficacia (consulte la tabla 19). Por tanto, no se

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysis®
Nro de registro: 57.684



recomienda la administración de OLYSIO® junto con inhibidores o inductores moderados o potentes de CYP3A4.

La absorción hepática de simeprevir está mediada por OATP1B1/3. Los inhibidores de OATP1B1/3 como eltrombopag o gemfibrozilo pueden dar lugar a aumentos en las concentraciones de simeprevir en plasma.

Medicamentos afectados por el uso de simeprevir

Simeprevir inhibe levemente la actividad de CYP1A2 y la actividad intestinal de CYP3A4, pero no afecta a la actividad hepática de CYP3A4. La administración de OLYSIO® junto con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos (consulte la tabla 19). Simeprevir carece de efecto sobre CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vivo. Simeprevir inhibe los transportadores OATP1B1/3, Gp-P y BCRP. La administración conjunta de OLYSIO® junto con medicamentos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3, Gp-P y BCRP puede generar un aumento de las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos (consulte la tabla 19).

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con OLYSIO®, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de Razón Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Tabla de interacciones

En la tabla 19 se incluyen las interacciones establecidas y teóricas entre simeprevir y medicamentos seleccionados (se presentan las razones medias de mínimos cuadrados con intervalos de confianza del 90% (IC 90%); los aumentos se indican como “↑”, los descensos como “↓” y la ausencia de cambios como “↔”).

Salvo que se indique lo contrario, los estudios de interacción se han realizado en adultos sanos con la dosis recomendada de 150 mg de simeprevir una vez al día.

Tabla 19: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapéuticas | Efecto sobre las concentraciones del fármaco Razón media de mínimos cuadrados (IC 90%) | Recomendación en caso de administración conjunta |
|-------------------------------------|---|--|
| ANALÉPTICOS | | |
| Cafeína 150 mg | AUC de cafeína 1,26 (1,21-1,32) ↑ C _{max} de cafeína 1,12 (1,06-1,19) ↔ C _{min} de cafeína no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Digoxina 0,25 mg | AUC de digoxina 1,39 (1,16-1,67) ↑ C _{max} de digoxina 1,31 (1,14-1,51) ↑ | Se deben monitorizar las concentraciones de |

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUI-PING ISAN
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | C_{min} de digoxina no estudiada (inhibición del transportador Gp-P) | digoxina y considerarlas para ajustar la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado. |
| Amiodarona | | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de amiodarona cuando se administre amiodarona por vía oral. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) Pueden ocurrir aumentos ligeros en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición de CYP3A4 por amiodarona. | <u>Régimen de tratamiento que no contiene sofosbuvir:</u> Se requiere precaución y se recomienda monitorización de amiodarona y/o vigilancia clínica (ECG, etc.) cuando se administran por vía oral. <u>Régimen de tratamiento con sofosbuvir:</u> Utilizar únicamente si no hay otras alternativas disponibles. Se recomienda vigilancia estrecha si este medicamento es administrado con OLYSIO® en combinación con sofosbuvir (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). |
| Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona Quinidina | | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de estos antiarrítmicos cuando estos medicamentos se administran por vía oral. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | Se requiere precaución, y se recomienda monitorización de estos fármacos antiarrítmicos y/o vigilancia clínica (ECG, etc.) cuando se administran por vía oral. |
| ANTICOAGULANTES | | | |
| Warfarina y otros antagonistas de la vitamina K | | warfarina 10 mg: AUC de S-warfarina 1,04 (1,00-1,07) ↔ C_{max} de S-warfarina 1,00 (0,94-1,06) ↔ C_{min} de S-warfarina no estudiada | Aunque no se espera ningún cambio en la farmacocinética de warfarina, se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUELPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168



| OLYSIO®. | | |
|---|---|---|
| ANTIPILEPTICOS | | |
| Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína | No estudiado. Se prevé un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción potente de CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con estos antiepilépticos ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO®. |
| ANTIDEPRESIVOS | | |
| Escitalopram 10 mg una vez al día | AUC de escitalopram 1,00 (0,97-1,03) ↔ C _{max} de escitalopram 1,03 (0,99-1,07) ↔ C _{min} de escitalopram 1,00 (0,95-1,05) ↔ AUC de simeprevir 0,75 (0,68-0,83) ↓ C _{max} de simeprevir 0,80 (0,71-0,89) ↓ C _{min} de simeprevir 0,68 (0,59-0,79) ↓ | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTIISTAMINICOS | | |
| Astemizol Terfenadina | No estudiado. El astemizol y la terfenadina tienen potencial de causar arritmias cardíacas. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de estos antihistamínicos. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con astemizol o terfenadina. |
| ANTIINFECCIOSOS | | |
| Antibióticos- macrólidos (administración sistémica) | | |
| Azitromicina | No estudiado. Atendiendo a la vía de eliminación de azitromicina no cabe esperar interacciones medicamentosas entre azitromicina y simeprevir. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Eritromicina 500 mg tres veces al día | AUC de eritromicina 1,90 (1,53-2,36) ↑ C _{max} de eritromicina 1,59 (1,23-2,05) ↑ C _{min} de eritromicina 3,08 (2,54-3,73) ↑ AUC de simeprevir 7,47 (6,41-8,70) ↑ C _{max} de simeprevir 4,53 (3,91-5,25) ↑ C _{min} de simeprevir 12,74 (10,19-15,93) ↑ (inhibición de las enzimas CYP3A4 y del transportador Gp-P tanto por eritromicina como por simeprevir) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con eritromicina sistémica. |
| Claritromicina Telitromicina | No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con claritromicina o telitromicina. |
| Antimicóticos (administración sistémica) | | |
| Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol | No estudiado. Se prevén aumentos notables de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phl_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM HUI KING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168



| | | |
|--|--|---|
| | (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | itraconazol, ketoconazol o posaconazol sistémicos. |
| Fluconazol Voriconazol | No estudiado. Se prevén aumentos notables de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición leve a moderada de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con fluconazol o voriconazol sistémicos. |
| Antimicobacterianos | | |
| Bedaquilina | No estudiado. No se prevé una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Rifampicina ¹ 600 mg una vez al día | AUC de rifampicina 1,00 (0,93-1,08) ↔ C _{max} de rifampicina 0,92 (0,80-1,07) ↔ C _{min} de rifampicina no estudiada AUC de 25-desacetil-rifampicina 1,24 (1,13-1,36) ↑ C _{max} de 25-desacetil-rifampicina 1,08 (0,98-1,19) ↔ C _{min} de 25-desacetil-rifampicina no estudiada AUC de simeprevir 0,52 (0,41-0,67) ↓ C _{max} de simeprevir 1,31 (1,03-1,66) ↑ C _{min} de simeprevir 0,08 (0,06-0,11) ↓ (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con rifampicina ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO®. |
| Rifabutin Rifapentina | No estudiado. Se prevén descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con rifabutin o rifapentina, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO®. |
| ANTITUSIVOS | | |
| Dextrometorfano (DXM) 30 mg | AUC de DXM 1,08 (0,87-1,35) ↑ C _{max} de DXM 1,21 (0,93-1,57) ↑ C _{min} de DXM no estudiada AUC de dextroorfano 1,09 (1,03-1,15) ↔ C _{max} de dextroorfano 1,03 (0,93-1,15) ↔ C _{min} de dextroorfano no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. |
| BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (administración por vía oral) | | |
| Amlodipino Bepidil Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Nisoldipino Verapamilo | No estudiado. Cabe esperar aumentos de las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de canales de calcio administrados por vía oral. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal y del transportador Gp-P) Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la leve inhibición de CYP3A4 por amlodipino e inhibición moderada del CYP3A4 | Se requiere precaución y se recomienda seguimiento clínico del paciente cuando estos bloqueadores de los canales de calcio se administran por vía oral. |

Specialist: SF

MAF revision: BB

HA approval date:

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI-PING ISAN
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684



PHARMACEUTICAL COMPANIES
 OF Johnson & Johnson

920



| | | |
|---|---|---|
| | por diltiazem y verapamilo. | |
| GLUCOCORTICOIDES | | |
| Dexametasona (sistémica) | No estudiado. Se prevén descensos de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción moderada de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con dexametasona sistémica, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO®. |
| Budesonida Fluticasona Metilprednisolona Prednisona | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| MEDICAMENTOS DE TERAPIA GASTROINTESTINAL | | |
| Antiácido | | |
| Hidróxido de aluminio o magnesio Carbonato cálcico | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antagonistas del receptor H₂ | | |
| Cimetidina Nizatidina Ranitidina | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Procinéticos | | |
| Cisaprida | No estudiado. La cisaprida tiene potencial para causar arritmias cardíacas. Puede ser posible el aumento de las concentraciones de cisaprida. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | No se recomienda la coadministración de OLYSIO® con cisaprida. |
| Inhibidores de la bomba de protones | | |
| Omeprazol 40 mg | AUC de omeprazol 1,21 (1,00-1,46) ↑ C _{max} de omeprazol 1,14 (0,93-1,39) ↑ C _{min} de omeprazol no estudiada | No es necesario ajustar la dosis. |
| Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| MEDICAMENTOS CONTRA EL VHC | | |
| Antivirales | | |
| Daclatasvir 60 mg una vez al día | AUC de daclatasvir 1,96 (1,84-2,10) ↑ C _{max} de daclatasvir 1,50 (1,39-1,62) ↑ C _{min} de daclatasvir 2,68 (2,42-2,98) ↑ AUC de simeprevir 1,44 (1,32-1,56) ↑ C _{max} de simeprevir 1,39 (1,27-1,52) ↑ C _{min} de simeprevir 1,49 (1,33-1,67) ↑ | No es necesario ajustar la dosis de daclatasvir ni de OLYSIO®. |
| Ledipasvir ² 90 mg una vez al día | AUC de ledipasvir 1,75 (1,56-1,96) ↑ C _{max} de ledipasvir 1,64 (1,45-1,86) ↑ | No se recomienda la administración conjunta |

Specialist: SF

MAF revision: BB

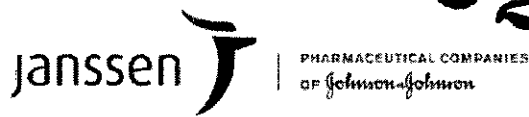
HA approval date:

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUELPIPING ISANIA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684



9201



| | | |
|---|--|--|
| | <p>C_{min} de ledipasvir 1,74 (1,55-1,97) ↑ AUC de simeprevir 3,05 (2,43-3,84) ↑ C_{max} de simeprevir 2,34 (1,95-2,81) ↑ C_{min} de simeprevir 4,69 (3,40-6,47) ↑</p> | de OLYSIO® con un medicamento que contenga ledipasvir. |
| Sofosbuvir ³ 400 mg una vez al día | <p>AUC de sofosbuvir 3,16 (2,25-4,44) ↑ C_{max} de sofosbuvir 1,91 (1,26-2,90) ↑ C_{min} de sofosbuvir no estudiada AUC de GS-331007 1,09 (0,87-1,37) ↔ C_{max} de GS-331007 0,69 (0,52-0,93) ↓ C_{min} de GS-331007 no estudiada AUC de simeprevir 0,94 (0,67-1,33) ↔ C_{max} de simeprevir 0,96 (0,71-1,30) ↔ C_{min} de simeprevir no estudiada</p> | El aumento de la exposición a sofosbuvir observado en el subestudio farmacocinético no presenta relevancia clínica. |
| PLANTAS MEDICINALES | | |
| Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>) | No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con cardo mariano. |
| Hierba de San Juan o hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) | No estudiado. Se prevén descensos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con productos que contengan hierba de San Juan o hipérico, ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO®. |
| MEDICAMENTOS CONTRA EL VIH | | |
| Antirretrovirales – antagonista del CCR5 | | |
| Maraviroc | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administra de forma conjunta OLYSIO® y maraviroc. |
| Antirretrovirales – inhibidor de la integrasa | | |
| Raltegravir 400 mg dos veces al día | <p>AUC de raltegravir 1,08 (0,85-1,38) ↑ C_{max} de raltegravir 1,03 (0,78-1,36) ↔ C_{min} de raltegravir 1,14 (0,97-1,36) ↑ AUC de simeprevir 0,89 (0,81-0,98) ↔ C_{max} de simeprevir 0,93 (0,85-1,02) ↔ C_{min} de simeprevir 0,86 (0,75-0,98) ↓</p> | No es necesario ajustar la dosis. |
| Dolutegravir | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antirretrovirales – inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) | | |
| Efavirenz 600 mg una vez al día | <p>AUC de efavirenz 0,90 (0,85-0,95) ↔ C_{max} de efavirenz 0,97 (0,89-1,06) ↔</p> | No se recomienda la administración conjunta |

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

9201



| | | |
|---|---|--|
| | <p>C_{min} de efavirenz 0,87 (0,81-0,93) ↔ AUC de simeprevir 0,29 (0,26-0,33) ↓ C_{max} de simeprevir 0,49 (0,44-0,54) ↓ C_{min} de simeprevir 0,09 (0,08-0,12) ↓</p> <p>(inducción de la enzima CYP3A4)</p> | de OLYSIO® con efavirenz ya que puede originar pérdida del efecto terapéutico de OLYSIO®. |
| Rilpivirina 25 mg una vez al día | <p>AUC de rilpivirina 1,12 (1,05-1,19) ↔ C_{max} de rilpivirina 1,04 (0,95-1,13) ↔ C_{min} de rilpivirina 1,25 (1,16-1,35) ↑ AUC de simeprevir 1,06 (0,94-1,19) ↔ C_{max} de simeprevir 1,10 (0,97-1,26) ↑ C_{min} de simeprevir 0,96 (0,83-1,11) ↔</p> | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros ITINN (Delavirdina, Etravirina, Nevirapina) | <p>No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir.</p> <p>(inducción [etravirina o nevirapina] o inhibición [delavirdina] de la enzima CYP3A4)</p> | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con delavirdina, etravirina o nevirapina. |
| Antirretrovirales – Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN(t)) | | |
| Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día | <p>AUC de tenofovir 1,18 (1,13-1,24) ↔ C_{max} de tenofovir 1,19 (1,10-1,30) ↑ C_{min} de tenofovir 1,24 (1,15-1,33) ↑ AUC de simeprevir 0,86 (0,76-0,98) ↓ C_{max} de simeprevir 0,85 (0,73-0,99) ↓ C_{min} de simeprevir 0,93 (0,78-1,11) ↓</p> | No es necesario ajustar la dosis. |
| Otros ITIAN (Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina) | <p>No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica.</p> | No es necesario ajustar la dosis. |
| Antirretrovirales – inhibidores de la proteasa (IP) | | |
| Darunavir/ritonavir ⁴ 800/100 mg una vez al día | <p>AUC de darunavir 1,18 (1,11-1,25) ↑ C_{max} de darunavir 1,04 (0,99-1,10) ↔ C_{min} de darunavir 1,31 (1,13-1,52) ↑ AUC de ritonavir 1,32 (1,25-1,40) ↑ C_{max} de ritonavir 1,23 (1,14-1,32) ↑ C_{min} de ritonavir 1,44 (1,30-1,61) ↑ AUC de simeprevir 2,59 (2,15-3,11) ↑* C_{max} de simeprevir 1,79 (1,55-2,06) ↑* C_{min} de simeprevir 4,58 (3,54-5,92) ↑*</p> <p>* darunavir/ritonavir + 50 mg de simeprevir comparados con 150 mg de simeprevir solo.</p> <p>(inhibición potente de la enzima CYP3A4)</p> | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO con darunavir/ritonavir. |
| Ritonavir ¹ 100 mg dos veces al día | <p>AUC de simeprevir 7,18 (5,63-9,15) ↑ C_{max} de simeprevir 4,70 (3,84-5,76) ↑</p> | No se recomienda la administración conjunta |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUIE PING ISANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
 OF Johnson & Johnson

9201



| | | |
|---|--|---|
| | C_{min} de simeprevir 14,35 (10,29-20,01) ↑ (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | de OLYSIO® con ritonavir. |
| Otros IP del VIH potenciados o no con ritonavir (Atazanavir, (Fos)amprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir) | No estudiado. Se prevé la alteración de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inducción o inhibición de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con ningún IP del VIH, con o sin ritonavir. |
| Medicamentos que contienen cobicistat | No estudiado. Se prevén aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. (inhibición potente de la enzima CYP3A4) | No se recomienda la administración conjunta de OLYSIO® con medicamentos que contengan cobicistat. |
| INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA | | |
| Rosuvastatina 10 mg | AUC de rosuvastatina 2,81 (2,34-3,37) ↑ C_{max} de rosuvastatina 3,17 (2,57-3,91) ↑ C_{min} de rosuvastatina no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1/3, BCRP) | Ajustar cuidadosamente la dosis de rosuvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO®. |
| Pitavastatina Pravastatina | No estudiado. Se prevén aumentos de las concentraciones plasmáticas de pitavastatina y pravastatina. (inhibición del transportador OATP1B1/3) | Ajustar cuidadosamente la dosis de pitavastatina y pravastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administren de forma conjunta con OLYSIO®. |
| Atorvastatina 40 mg | AUC de atorvastatina 2,12 (1,72-2,62) ↑ C_{max} de atorvastatina 1,70 (1,42-2,04) ↑ C_{min} de atorvastatina no estudiada AUC de 2-OH-atorvastatina 2,29 (2,08-2,52) ↑ C_{max} de 2-OH-atorvastatina 1,98 (1,70-2,31) ↑ C_{min} de 2-OH-atorvastatina no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1/3 y/o de la enzima CYP3A4) Pueden ocurrir aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición de OATP1B1 por atorvastatina. | Ajustar cuidadosamente la dosis de atorvastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se vigila la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO®. |
| Simvastatina 40 mg | AUC de simvastatina 1,51 (1,32-1,73) ↑ C_{max} de simvastatina 1,46 (1,17-1,82) ↑ C_{min} de simvastatina no estudiada | Ajustar cuidadosamente la dosis de simvastatina y usar la dosis mínima |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HOIET PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684

Janssen
 PHARMACEUTICAL COMPANIES
 OF Johnson & Johnson

920



| | | |
|---|---|--|
| | AUC de simvastatina ácida 1,88 (1,63-2,17) ↑ C _{max} de simvastatina ácida 3,03 (2,49-3,69) ↑ C _{min} de simvastatina ácida no estudiada (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4) | necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO®. |
| Lovastatina | No estudiado. Se prevé un aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina. (inhibición del transportador OATP1B1 y/o de la enzima CYP3A4) | Ajustar con cuidado la dosis de lovastatina y usar la dosis mínima necesaria mientras se monitoriza la seguridad cuando se administre de forma conjunta con OLYSIO®. |
| Fluvastatina | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| ANTICONCEPTIVOS HORMONALES | | |
| Etinilestradiol y noretindrona 0,035 mg una vez al día/ 1 mg una vez al día | AUC de etinilestradiol 1,12 (1,05-1,20) ↔ C _{max} de etinilestradiol 1,18 (1,09-1,27) ↑ C _{min} de etinilestradiol 1,00 (0,89-1,13) ↔ AUC de noretindrona 1,15 (1,08-1,22) ↔ C _{max} de noretindrona 1,06 (0,99-1,14) ↔ C _{min} de noretindrona 1,24 (1,13-1,35) ↑ | No es necesario ajustar la dosis. |
| INMUNOSUPRESORES | | |
| Ciclosporina 100 mg dosis individualizada para cada paciente ⁵ | AUC de ciclosporina 1,19 (1,13-1,26) ↑ C _{max} de ciclosporina 1,16 (1,07-1,26) ↑ C _{min} de ciclosporina no estudiada AUC de simeprevir 5,68 (3,58-9,00) ↑ ⁶ C _{max} de simeprevir 4,53 (3,05-6,74) ↑ ⁶ C _{min} de simeprevir no estudiada ⁶ (inhibición de OATP1B1/3, Gp-P y CYP3A por ciclosporina) | No se recomienda administrar conjuntamente OLYSIO® con ciclosporina. |
| Tacrolimus 2 mg dosis individualizada para cada paciente ⁵ | AUC de tacrolimus 0,83 (0,59-1,16) ↓ C _{max} de tacrolimus 0,76 (0,65-0,90) ↓ C _{min} de tacrolimus no estudiada AUC de simeprevir 1,90 (1,37-2,63) ↑ ⁷ C _{max} de simeprevir 1,85 (1,40-2,46) ↑ ⁷ C _{min} de simeprevir no estudiada ⁷ (inhibición de OATP1B1 por tacrolimus) | No es necesario ajustar la dosis a ninguno de los medicamentos cuando OLYSIO® se administra de forma conjunta con tacrolimus. Se recomienda monitorizar las concentraciones de tacrolimus en sangre. |
| Sirolimus | No estudiado. Se pueden producir ligeros aumentos o descensos de las concentraciones plasmáticas de sirolimus. | Se recomienda monitorizar las concentraciones de sirolimus en sangre. |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| Metadona ⁸ | AUC de R(-) metadona 0,99 (0,91-1,09) ↔ | No es necesario ajustar la |

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEFFING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
 Nro de registro: 57.684



PHARMACEUTICAL COMPANY
 OF Johnson & Johnson



| | | |
|--|---|---|
| 30-150 mg una vez al día, dosis individualizada | C _{max} de R(-) metadona 1,03 (0,97-1,09) ↔ C _{min} de R(-) metadona 1,02 (0,93-1,12) ↔ | dosis. |
| Buprenorfina Naloxona | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |
| INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 | | |
| Sildenafil Tadalafil Vardenafilo | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las concentraciones de los inhibidores de la PDE-5. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) Pueden ocurrir ligeros aumentos en las concentraciones de simeprevir debido a la inhibición leve de OATP1B1 por sildenafil. | No es necesario ajustar la dosis cuando se administra OLYSIO® de forma conjunta con dosis de sildenafil, vardenafilo o tadalafil indicadas para el tratamiento de la disfunción eréctil. Se puede precisar ajuste de la dosis de inhibidor de la PDE-5 cuando se administre OLYSIO® de forma conjunta con sildenafil o tadalafil administrados de forma crónica para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Hay que considerar el uso de la dosis inicial mínima del inhibidor de la PDE-5, con aumento según necesidades y monitorización clínica según proceda. |
| SEDANTES/ANSIOLÍTICOS | | |
| Midazolam Oral: 0,075 mg/kg Intravenoso: 0,025 mg/kg | Oral: AUC de midazolam 1,45 (1,35-1,57) ↑ C _{max} de midazolam 1,31 (1,19-1,45) ↑ C _{min} de midazolam no estudiada Intravenoso: AUC de midazolam 1,10 (0,95-1,26) ↑ C _{max} de midazolam 0,78 (0,52-1,17) ↓ C _{min} de midazolam no estudiada (inhibición ligera de la enzima CYP3A4 intestinal) | Las concentraciones plasmáticas de midazolam no se alteran cuando se administra por vía intravenosa ya que simeprevir no inhibe la CYP3A4 hepática. Se requiere precaución cuando este medicamento con un índice terapéutico estrecho se administre de forma conjunta con OLYSIO® por vía oral. |
| Triazolam (oral) | No estudiado. Cabe esperar ligeros aumentos de las | Se requiere precaución |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUELLING + SANC
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

| | | |
|---------------------|--|--|
| | concentraciones de triazolam. (inhibición de la enzima CYP3A4 intestinal) | cuando se administre de forma conjunta este medicamento con un índice terapéutico estrecho junto con OLYSIO® por vía oral. |
| ESTIMULANTES | | |
| metilfenidato | No estudiado. No se espera una interacción farmacológica de importancia clínica. | No es necesario ajustar la dosis. |

El sentido de la flecha (↑ = aumento, ↓ = descenso, ↔ = sin cambios) que aparece junto a cada parámetro farmacocinético depende de si el intervalo de confianza al 90% del cociente de medias geométricas está dentro (↔), por debajo (↓) o por encima (↑) del intervalo 0,80-1,25.

¹ Este estudio de interacciones se ha realizado con una dosis de simeprevir superior a la recomendada, valorando el efecto máximo sobre el fármaco coadministrado. La posología recomendada es aplicable a la dosis recomendada de simeprevir de 150 mg una vez al día.

² La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un estudio de farmacocinética fase 2 en 20 pacientes infectados por el VHC.

³ Comparación basada en controles históricos. La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un subestudio farmacocinético dentro de un estudio fase 2 en 22 pacientes infectados por el VHC.

⁴ La dosis de simeprevir en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administraba de forma conjunta con darunavir/ritonavir comparado con 150 mg en el grupo tratado únicamente con simeprevir.

⁵ Dosis individualizada para cada paciente a criterio del médico, según la práctica clínica local.

⁶ Comparación basada en controles de antecedentes. Datos de un estudio fase 2 en 9 pacientes trasplantados hepáticos e infectados por el VHC.

⁷ Comparación basada en controles de antecedentes. Datos de un estudio fase 2 en 11 pacientes trasplantados hepáticos e infectados por el VHC.

⁸ La interacción entre simeprevir y el medicamento se evaluó en un estudio farmacocinético en adultos dependientes de opioides con tratamiento de mantenimiento estable con metadona.

*Ketoconazol: pendiente de clasificación de ATC

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de simeprevir se basa en datos obtenidos de 580 pacientes infectados con el VHC genotipo 1 que recibieron simeprevir en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina (datos agrupados del estudio HPC2002 de fase 2 y de los estudios HPC3017 y HPC3018 de fase 3) y de 1.486 pacientes infectados con VHC genotipo 1 que recibieron simeprevir (o placebo) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (datos agrupados de los estudios clínicos fase 2 C205 y C206 y los estudios clínicos fase 3 C208, C216 y HPC3007).

El perfil de seguridad de simeprevir es comparable entre pacientes infectados con VHC genotipo 4 y pacientes infectados con VHC genotipo 1, tanto cuando se administra en combinación con sofosbuvir o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING ISANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168



Simeprevir en combinación con sofosbuvir

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con sofosbuvir en pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin cirrosis se basa en los datos agrupados obtenidos del estudio de fase 2 HPC2002 y de los estudios de fase 3 HPC3017 y HPC3018 incluyendo a 472 pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir sin ribavirina (155, 286 y 31 pacientes recibieron el tratamiento durante 8, 12 ó 24 semanas respectivamente) y a 108 pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir y ribavirina (54 pacientes, cada uno de los cuales recibió el tratamiento durante 12 ó 24 semanas).

La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron de intensidad grado 1. Las reacciones adversas de grado 2 y 3 notificadas en pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir durante 12 semanas fueron de 3,5 % (n = 10) y 0,3 % (n = 1), respectivamente; no se notificaron reacciones adversas de grado 4. En pacientes que recibieron simeprevir con sofosbuvir durante 24 semanas, no se notificaron reacciones adversas de grado 2 ó 3; un paciente (3,2 %) experimentó una reacción adversa de grado 4 ("elevación de bilirrubina en sangre"). No se notificaron reacciones adversas graves.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia \geq 5% después de 12 ó 24 semanas de tratamiento) fueron exantema, prurito, estreñimiento y reacción de fotosensibilidad (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Un paciente en el grupo de tratamiento de 12 semanas (0,3%) y ningún paciente en el grupo de tratamiento de 24 semanas interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC se basa en los datos agrupados de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 C205, C206, C208, C216 y HPC3007 los cuales incluyeron a 924 pacientes que recibieron 150 mg de simeprevir una vez al día durante 12 semanas y 540 pacientes recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina.

En los datos agrupados de seguridad de los estudios fase 3, la mayoría de las reacciones adversas notificadas durante 12 semanas de tratamiento con simeprevir fueron de intensidad grado 1 ó 2. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 ó 4 en el 3,1% de los pacientes que recibieron simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina, frente al 0,5% de los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina. Se notificaron reacciones adversas graves en el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir (2 acontecimientos de fotosensibilidad necesitaron hospitalización) y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo con peginterferón alfa y ribavirina.

Durante las primeras 12 semanas de tratamiento, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia \geq 5%) fueron náuseas, exantema, prurito, disnea, aumento de la bilirrubina en sangre y reacción de fotosensibilidad (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Se interrumpió la administración de simeprevir debido a reacciones adversas en el 0,9% de los pacientes que recibían simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de simeprevir en combinación con sofosbuvir o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina notificadas en pacientes adultos con infección por genotipo 1 del VHC se recogen en la tabla 20. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SCO) y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 20: Reacciones adversas identificadas con simeprevir en combinación con sofosbuvir o simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina¹

| Sistema de Clasificación de Órganos Categoría de frecuencia | simeprevir + sofosbuvir | | simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N = 781 |
|--|---|--|---|
| | 12 semanas N = 286 | 24 semanas N = 31 | |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> | | | |
| Muy frecuente | | | disnea* |
| <i>Trastornos gastrointestinales:</i> | | | |
| Muy frecuente | | | náuseas |
| Frecuente | estreñimiento | estreñimiento | estreñimiento |
| <i>Trastornos hepato biliares:</i> | | | |
| Frecuente | elevación de la bilirrubina en sangre* | elevación de la bilirrubina en sangre* | elevación de la bilirrubina en sangre* |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> | | | |
| Muy frecuente | | exantema* | exantema*, prurito* |
| Frecuente | exantema*, prurito* reacción de fotosensibilidad * | prurito* reacción de fotosensibilidad * | reacción de fotosensibilidad* |

¹ Simeprevir en combinación con sofosbuvir: datos agrupados de los estudios HPC2002, HPC3017 y HPC3018 (12 semanas) o estudio HPC2002 (24 semanas); simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: datos agrupados de los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007 (primeras 12 semanas de tratamiento).

* ver la sección siguiente para obtener más detalles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Exantema y prurito

La mayoría de los episodios de exantema y prurito en pacientes tratados con simeprevir fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2).

Simeprevir en combinación con sofosbuvir: entre los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento se notificaron exantema y prurito en un 8,0% y un 8,4% respectivamente, y en

Specialist: SF

MAF revision: BB

QC: BDM

HA approval date:

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUI-PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

comparación con los pacientes que recibieron 24 semanas de tratamiento un 12,9% y 3,2% respectivamente (todos los grados). Se reportó exantema de grado 3 en un paciente (0,3%; del grupo de 12 semanas de tratamiento) que dio lugar a la interrupción del tratamiento; ninguno de los pacientes experimentaron exantema de grado 4. Ninguno de los pacientes experimentaron prurito de grado 3 ó 4; ninguno de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a prurito.

En el estudio HPC2002, el exantema (como término agrupado) fue notificado en un 10,7% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina frente al 20,4% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó exantema y prurito en el 21,8% y 21,9% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 16,6% y el 14,6% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). El 0,5% y el 0,1% de los pacientes tratados con simeprevir sufrieron exantema o prurito de grado 3, respectivamente. El 0,8% y el 0,1% de los pacientes tratados con simeprevir, interrumpieron el tratamiento con simeprevir debido a exantema o prurito, en comparación con el 0,3% y el 0% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Elevación de la bilirrubina en sangre

Se han notificado aumentos de bilirrubina directa e indirecta en pacientes tratados con simeprevir tratándose en su mayoría de eventos de intensidad leve o moderada. En general, estas elevaciones de bilirrubina no se asocian a un aumento de las transaminasas hepáticas y los niveles de bilirrubina se normalizan al finalizar el tratamiento.

Simeprevir en combinación con sofosbuvir: se ha notificado "elevación de la bilirrubina en sangre" en el 1,0% de los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento comparado con el 3,2% en pacientes que recibieron 24 semanas de tratamiento (todos los grados). "Elevación de la bilirrubina en sangre" de grado 2 fue notificado en un paciente (0,3%) que recibió 12 semanas de tratamiento. No se han notificado casos de grado 3. Un único paciente (3,2%) que recibió 24 semanas de tratamiento experimentó una "elevación de bilirrubina en sangre" de grado 4. Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a "elevación de bilirrubina en sangre".

En el estudio HPC2002, no se notificó un incremento de bilirrubina en ninguno de los pacientes (0%) que recibieron tratamiento durante 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina frente al 9,3% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó "elevación de la bilirrubina en sangre" en el 7,4% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo, (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). En el 2% y el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir se notificó "elevación de la bilirrubina en sangre" de grado 3 ó 4, respectivamente (datos agrupados de

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es


FARMI HWEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

los estudios fase 3). La interrupción de simeprevir debido a "elevación de la bilirrubina en sangre" fue rara (0,1%; n=1).

Reacciones de fotosensibilidad

Simeprevir en combinación con sofosbuvir: se notificaron reacciones de fotosensibilidad (todos los grados) en un 3,1% de los pacientes tratados con simeprevir durante 12 semanas en comparación con el 6,5% de pacientes que recibieron tratamiento durante 24 semanas. La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad fueron de gravedad leve (grado 1); se notificaron reacciones de fotosensibilidad de grado 2 en dos pacientes (0,7%) que recibieron 12 semanas de tratamiento. No se notificaron reacciones de fotosensibilidad de grado 3 ó 4 y ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones de fotosensibilidad.

En el estudio HPC2002, se reportaron reacciones de fotosensibilidad (término agrupado) en un 7,1% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir sin ribavirina frente un 5,6% de los pacientes que recibieron 12 semanas de simeprevir y sofosbuvir con ribavirina.

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificaron reacciones de fotosensibilidad en el 4,7% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo, (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con simeprevir fueron de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2); el 0,3% de los pacientes tratados con simeprevir sufrieron reacciones graves que provocaron hospitalizaciones (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Disnea

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina: durante las 12 semanas de tratamiento con simeprevir, se notificó disnea en el 11,8% de los pacientes tratados con simeprevir, en comparación con el 7,6% de los pacientes tratados con placebo, (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3). Solamente se notificaron acontecimientos de grado 1 y 2 y no hubo acontecimientos que provocaran una interrupción de ninguno de los medicamentos del estudio. En los pacientes con edad > 45 años, se notificó disnea en el 16,4% en los pacientes tratados con simeprevir en comparación con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo, (todos los grados; datos agrupados de los estudios fase 3).

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia cuando OLYSIO® se utiliza en combinación con sofosbuvir junto con amiodarona (ver las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUENHONG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



Alteraciones de laboratorio

Simeprevir en combinación con sofosbuvir

Se han observado alteraciones en los parámetros de laboratorio en la amilasa y lipasa en pacientes tratados con simeprevir en combinación con sofosbuvir (tabla 21). Las elevaciones en la amilasa y lipasa fueron transitorias y en su mayoría de intensidad leve o moderada. Las elevaciones en la amilasa y lipasa no se asociaron con pancreatitis.

Tabla 21: Alteraciones en los parámetros de laboratorio en la amilasa y lipasa en pacientes que reciben 12 ó 24 semanas de simeprevir en combinación con sofosbuvir (12 semanas: estudios agrupados HPC2002, HPC3017 y HPC3018; 24 semanas: estudio HPC2002)

| Parámetros de laboratorio | Intervalo de toxicidad de la OMS ¹ | 12 semanas simeprevir + sofosbuvir N = 286 n (%) | 24 semanas simeprevir + sofosbuvir N = 31 n (%) |
|---------------------------|---|--|---|
| Bioquímica | | | |
| Amilasa | | | |
| Grado 1 | ≥ 1,1 a ≤ 1,5 x LSN | 34 (11,9%) | 8 (25,8%) |
| Grado 2 | > 1,5 a ≤ 2,0 x LSN | 15 (5,2%) | 2 (6,5%) |
| Grado 3 | > 2,0 a ≤ 5,0 x LSN | 13 (4,5%) | 3 (9,7%) |
| Lipasa | | | |
| Grado 1 | ≥ 1,1 a ≤ 1,5 x LSN | 13 (4,5%) | 1 (3,2%) |
| Grado 2 | > 1,5 a ≤ 3,0 x LSN | 22 (7,7%) | 3 (9,7%) |
| Grado 3 | > 3,0 a ≤ 5,0 x LSN | 1 (0,3%) | 1 (3,2%) |
| Grado 4 | > 5,0 x LSN | 1 (0,3%) | 1 (3,2%) |

¹ Peores grados de toxicidad según la OMS del 1 al 4
 LSN = Límite Superior Normal

Simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina

No hubo diferencias en la hemoglobina, los neutrófilos o las plaquetas entre los dos grupos de tratamiento. Las alteraciones en los parámetros de laboratorio aparecidas con el tratamiento que se observaron con mayor incidencia en los pacientes tratados con simeprevir que en los tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina se muestran en la tabla 22.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_PhI_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Tabla 22: Alteraciones en los parámetros de laboratorio aparecidas con el tratamiento observadas con mayor incidencia en los pacientes que reciben simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (datos agrupados de los estudios fase 3 C208, C216 y HPC3007; primeras 12 semanas de tratamiento).

| Parámetro analítico | Intervalo de toxicidad de la OMS ¹ | Simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N=781 n (%) |
|---------------------|---|--|
| Bioquímica | | |
| Fosfatasa alcalina | | |
| Grado 1 | ≥ 1,25 a ≤ 2,50 x LSN | 26 (3,3%) |
| Grado 2 | > 2,50 a ≤ 5,00 x LSN | 1 (0,1%) |
| Hiperbilirrubinemia | | |
| Grado 1 | ≥ 1,1 a ≤ 1,5 x LSN | 208 (26,7%) |
| Grado 2 | > 1,5 a ≤ 2,5 x LSN | 143 (18,3%) |
| Grado 3 | > 2,5 a ≤ 5,0 x LSN | 32 (4,1%) |
| Grado 4 | > 5,0 x LSN | 3 (0,4%) |

¹ Peores grados de toxicidad según la OMS del 1al 4.

LSN: = Límite Superior Normal

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con el VIH-1

El perfil de seguridad de simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina es similar en los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC con y sin coinfección por el VIH-1.

Pacientes asiáticos

El perfil de seguridad de OLYSIO® 150 mg en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en un estudio fase 3 llevado a cabo en pacientes Asiáticos en China y Corea del Sur es comparable a la de los pacientes no Asiáticos de los estudios globales fase 3, excepto por la alta frecuencia de acontecimientos tipo "aumento de bilirrubina en sangre" (ver tabla 23).

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Tabla 23: Eventos de 'Aumento de bilirrubina en sangre' observados en pacientes Asiáticos del estudio fase 3 HPC3005 versus los estudios agrupados fase 3 C208, C216 y HPC3007 que reciben simeprevir o placebo en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (primeras 12 semanas de tratamiento)

| Aumento de bilirrubina en sangre | Estudio fase 3 en pacientes Asiáticos | | Estudios fase 3 agrupados | |
|----------------------------------|--|---|--|---|
| | Simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N=152 n (%) | Placebo + peginterferón alfa + ribavirina N=152 n (%) | Simeprevir + peginterferón alfa + ribavirina N=781 n (%) | Placebo + peginterferón alfa + ribavirina N=397 n (%) |
| Todos los grados | 67 (44,1%) | 28 (18,4%) | 58 (7,4%) | 11 (2,8%) |
| Grado 3 | 10 (6,6%) | 2 (1,3%) | 16 (2,0%) | 2 (0,5%) |
| Grado 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (0,3%) | 0 (0%) |
| Interrupciones relacionadas | 1 (0,7%) | 0 (0%) | 1 (0,1%) | 0 (0%) |

Durante la administración de simeprevir con peginterferón alfa y ribavirina, las elevaciones de la bilirrubina directa e indirecta no estaban en general asociadas con elevaciones en las transaminasas hepáticas y se normalizaron después de finalizar el tratamiento.

Insuficiencia hepática

La exposición de simeprevir es significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección "Propiedades farmacocinéticas"). Se ha observado una tendencia a una mayor incidencia de la elevación de los niveles de bilirrubina con el aumento en la exposición de simeprevir en plasma. Estos aumentos en los niveles de bilirrubina no estaban asociados con ningún hallazgo adverso de seguridad en el hígado. Sin embargo, las notificaciones de descompensación hepática e insuficiencia hepática durante la terapia de combinación con OLYSIO® o se han recibido pos-comercialización (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha notificado una mayor incidencia de anemia en pacientes con fibrosis avanzada que reciben simeprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUIEI PING HSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysis®
Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

920



SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis de simeprevir en humanos es limitada. En adultos sanos que recibieron dosis únicas de hasta 600 mg o dosis una vez al día de hasta 400 mg durante 5 días, y en los pacientes adultos infectados con el VHC que recibieron 200 mg una vez al día durante 4 semanas, las reacciones adversas eran congruentes con las observadas en los estudios clínicos con la dosis recomendada (ver sección "Reacciones adversas").

No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de OLYSIO®. En caso de sobredosis de OLYSIO® se recomienda recurrir a las medidas de apoyo habituales y observar el estado clínico del paciente.

Simeprevir se une ampliamente a las proteínas, por lo que no es probable que la diálisis cause una eliminación importante de simeprevir (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

Las cápsulas se acondicionan en envases con 28 cápsulas (4 blísters por caja).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente de 15°C y 30°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.684

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado en Janssen Cilag SpA

Via C. Janssen, Borgo San Michele,

Latina 04100, Italia

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HUET PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Olysio®
Nro de registro: 57.684

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

9201



Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono:

Argentina: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: BB

QC: BDM

AR_SIME_CAP_Phi_EUPI Feb-17_V.3_S_es

FARM. HJELPING ISANK
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168