



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

DISPOSICIÓN N° 3529

BUENOS AIRES, 15 JUN 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020935-11-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante de MERCK & Co INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 3529

(T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos -DEM-, en la que describe que el BOCEPREVIR (VICTRELIS) es un Inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) y que es esencial para su ciclo vital, de este modo el virus de la hepatitis C no puede replicarse dentro de las células infectadas del organismo huésped y cuando el boceprevir se añade al peginterferón alfa y a la ribavirina (el tratamiento habitual para la hepatitis C), aumenta la probabilidad de que el virus sea destruido.

Que como antecedentes de la especialidad medicinal la DEM expresa que, el Comité Asesor de Medicamentos Antivirales de la Food and Drug Administration -FDA- y el Comité de Medicamentos de uso Humano de la European Medicines Agency -EMA- han decidido por unanimidad recomendar la aprobación de boceprevir (Victrelis) para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), de genotipo 1 (el más frecuente) en combinación con la terapia estándar (interferón pegilado y ribavirina), señalando asimismo que la especialidad medicinal boceprevir supone un cambio de rumbo en la terapéutica de la hepatitis C incrementando las posibilidades de

[Firma manuscrita]



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 3529

curación para una enfermedad que hoy es considerada epidémica ya que afecta, a 170 millones de personas en el mundo.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos informa que los estudios que avalan el beneficio clínico vs riesgo son los siguientes: a) La especialidad medicinal boceprevir se estudió en 2 grandes ensayos que incluyeron a 1.500 personas con genotipo 1 del VHC, con y sin experiencia previa en el uso de tratamientos contra la hepatitis C (ensayos RESPOND-2 y SPRINT-2) respectivamente, se comparó en ambos estudios con un placebo, recibiendo los pacientes además peginterferón alfa y ribavirina; tomándose como criterio principal de valoración de la eficacia el número de pacientes que presentaron cantidades no detectables del virus en la sangre 24 semanas después del final del tratamiento y que, por tanto, podían considerarse curados; b) Los resultados de los estudios clínicos muestran que el hecho de añadir boceprevir a la terapia estándar logró curar a más pacientes, y en menos tiempo, que el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina; la mejora en las tasas de respuesta es especialmente remarcable en pacientes naïve y en aquellas personas que no habían respondido o habían recaído con un tratamiento previo basado en la terapia estándar; c) El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) consideró que la adición de boceprevir al tratamiento habitual representa un avance importante en el tratamiento del tipo más frecuente del virus de la hepatitis C, concluyendo que en pacientes sin tratamiento previo y en pacientes ya tratados, la adición de boceprevir al

J.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 3529

5. tratamiento habitual incrementa considerablemente el número de pacientes sin signos de infección después de seis meses; d) Señaló que los principales riesgos identificados con el boceprevir eran la anemia y la neutropenia, pero consideró que esos riesgos eran controlables y que los beneficios son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización; e) Tanto la EMA como la FDA han concedido al boceprevir la revisión acelerada de los datos clínicos disponibles para facilitar su aprobación por la vía rápida; se trata de un procedimiento utilizado ante medicamentos que ofrecen grandes ventajas en el tratamiento de una enfermedad, que suponen una alternativa terapéutica en afecciones para las que no existe una terapia adecuada o que representan una mejora significativa en el tratamiento de enfermedades de gran interés epidemiológico y para la salud pública, como es el caso del VHC (informe de aprobación del boceprevir por el Comité Asesor de Medicamentos antivirales de la FDA); f) La especialidad medicinal boceprevir fue aprobado por la EMA con certificado N° 01 /11/47554.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que se encuentra adjunto el Plan de Gestión de Riesgo presentado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante de MERCK & Co

8



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° **3529**

INC., encontrándose aprobada por la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 571.

Que por las características enunciadas del producto boceprevir la DEM considera que el solicitante deberá presentar la actualización del plan de gestión de riesgo cada 6 meses para evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento, el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que el mencionado plan deberá contemplar: a) El resumen del prospecto destinado a los profesionales que a los fines de su practicidad debe quedar plasmado como máximo en 2(dos) hojas destacando en éste los datos más importantes; b) La guía de manejo de la medicación incluyendo las interacciones medicamentosas; c) De corresponder, el patrocinante deberá presentar los resultados disponibles de estudios clínicos en poblaciones especiales.

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

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

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



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 3 5 2 9

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VICTRELIS y nombre/s genérico/s BOCEPREVIR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante de MERCK Co INC., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 3529

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

8. ARTICULO 6º- Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante de MERCK & Co INC. Deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 571.

ARTICULO 7º- Establécese que la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante de MERCK & Co INC. deberá presentar la actualización del plan de gestión de riesgo cada 6 meses para evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento, el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, con los requisitos enunciados en el considerando catorce.

ARTICULO 8º - Hácese saber a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante de MERCK & Co INC., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 6º y 7º y/o cuando consideraciones

9.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 3 5 2 9

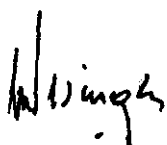
de salud pública así lo ameriten, esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica podrá suspender la comercialización de la especialidad medicinal autorizada por el artículo 1º.

ARTICULO 9º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 10º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-020935-11-9

DISPOSICIÓN N°: **3 5 2 9**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **3 5 2 9**

Nombre comercial: VICTRELIS

Nombre/s genérico/s: BOCEPREVIR

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

J

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING-PLOUGH (SINGAPUR) PTE. Ltd.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: : SCHERING-PLOUGH LABO NV.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 70 TUAS WEST DRIVE-SINGAPUR-638414, SINGAPUR.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: INDUSTRIEPARK 30, HEIST-OP-DEN-BERG, ANTWERPEN, B-2220, BELGICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM. 60, CALLE 9 S/Nº Parque INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se

M



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

3 5 2 9

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: VICTRELIS

Clasificación ATC: J05AE.

Indicación/es autorizada/s: (boceprevir) está indicado para la hepatitis C crónica de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes adultos (de 18 años y mayores) con enfermedad hepática compensada, inclusive cirrosis, que no han sido tratados previamente o que fracasaron con un tratamiento previo. Dicha información está basada en la evidencia proveniente de los estudios clínicos fase III llevados a cabo con boceprevir en combinación con peginterferon alfa 2 b / RBV, SPRINT-2 en pacientes no tratados previamente y RESPOND-2 en pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo. De este último estudio quedaron excluidos los pacientes que habían tenido respuesta nula previa. Sin embargo los resultados de la fase 3 incluyeron un análisis post- hoc de una población similar a los pacientes con sensibilidad deficiente a interferón a la 4ta semana de tratamiento. El tratamiento lo debe iniciar y controlar un médico con experiencia en el manejo de hepatitis C crónica. Antes de comenzar el tratamiento se deben considerar los puntos siguientes: no debe usarse como monoterapia sino que únicamente en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La eficacia no ha sido estudiada en pacientes que fracasaron

5,

8



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

3 5 2 9

previamente con un régimen de tratamiento que incluyo a BOCEPREVIR u otros inhibidores de la proteasa (pls) ns3/4a del virus de la hepatitis C. Los pacientes con respuesta deficiente a interferón tratados con BOCEPREVIR en combinación con peginterferón alfa 2b y ribavirina lograron una respuesta virológica sostenida (SVR) menor y una tasa más alta de sustituciones asociadas a resistencia al fracasar el tratamiento, en comparación con los pacientes con mayor respuesta a peginterferón alfa 2b y ribavirina. Poblaciones geriátricas (mayores de 65 años): Los estudios clínicos con BOCEPREVIR solo incluyeron cantidades limitadas de pacientes de 65 años y mayores. Antes de recetar BOCEPREVIR a pacientes geriátricos se debe tener en cuenta la reducción de la función hepática, renal o cardíaca, las enfermedades concomitantes u otros tratamientos medicamentosos. Poblaciones pediátricas: no se dispone de ningún dato.

Concentración/es: 200 mg de BOCEPREVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BOCEPREVIR 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 60 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 56 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ACLAR/PVC/ ALUMINIO.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Presentación: PACK CON 336 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: PACK CON 336 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EVITAR EL CALOR. MANTENER EN EL BLISTER ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD; desde: 2°C hasta: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING-PLOUGH (SINGAPUR) PTE. Ltd.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: : SCHERING-PLOUGH LABO NV.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 70 TUAS WEST DRIVE-SINGAPUR-638414, SINGAPUR.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: INDUSTRIEPARK 30, HEIST-OP-DEN-BERG, ANTWERPEN, B-2220, BELGICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM. 60, CALLE 9 S/Nº PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **3 5 2 9**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3 5 2 9

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO

VICTRELIS
Boceprevir 200 mg
Cápsulas duras
Administración oral

FABRICADO EN SINGAPUR

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Envase conteniendo 86 cápsulas duras.

Este envase forma parte de un multipack, no puede ser vendido por separado.

FÓRMULA

Cada cápsula de **VICTRELIS** contiene:

Boceprevir	200 mg
Celulosa microcristalina	40 mg
Lactosa monohidrato	56 mg
Almidón pregelatinizado	60mg
Croscarmelosa sódica	24 mg
Lauril sulfato de sodio	12 mg
Estearato de magnesio	8 mg

La cápsula esta compuesta por: Óxido de hierro rojo (E172); Óxido de hierro amarillo (E172); Dióxido de titanio (E171) y Gelatina. La cápsula está impresa con tinta roja que contiene: Goma laca y Óxido de hierro rojo (E172).

Posología y Modo de administración

Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservación por el farmacéutico: las cápsulas de **VICTRELIS** deben conservarse en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C hasta su expendio. Evite la exposición al calor.

Conservación por el paciente: las cápsulas de **VICTRELIS** conservadas en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C pueden permanecer estables hasta la fecha de vencimiento que figura impresa. **VICTRELIS** también se puede conservar a temperatura ambiente hasta los 30°C durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de vencimiento que figura impresa.

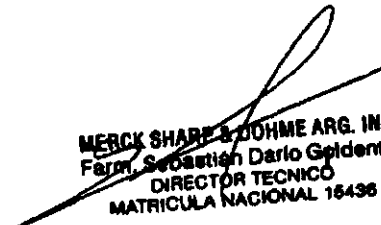
Mantener en el blister original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Aptorizado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farrn, Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

3 5 2 9



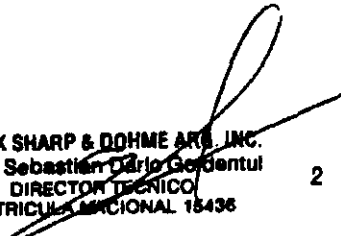
Elaborado por Schering-Plough (Singapore) PTE Ltd., 70 Tuas West Drive, Singapore 638414.
Acondicionado en Schering-Plough Labo N.V. Industriepark 30 Heist-op-den-Berg, Antwerpen, B-2220, Bélgica.

Importado y comercializado por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Av. del Libertador 1410 -
Vicente López - Prov. de Buenos Aires, Argentina. Laboratorios de control de calidad: Ruta 8 Km. 60,
Calle 9 S/N, Pilar, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

Fecha última revisión:.....


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.****PROYECTO DE PROSPECTO****VICTRELIS****Boceprevir 200 mg****Cápsulas****Administración oral****FABRICADO EN SINGAPUR****VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA****FÓRMULA**

Cada cápsula de VICTRELIS contiene:

Boceprevir	200 mg
Celulosa microcristalina	40 mg
Lactosa monohidrato	56 mg
Almidón pregelatinizado	60mg
Croscarmelosa sódica	24 mg
Lauril sulfato de sodio	12 mg
Estearato de magnesio	8 mg

El capuchón de color marrón-amarillento de la cápsula está compuesto por 0,0377% de Óxido de hierro rojo (E172); 0,5976% de Óxido de hierro amarillo (E172); 0,7866% de Dióxido de titanio y 98,5781% de Gelatina. El cuerpo de color blanco opaco de la cápsula esta compuesto por 0,1882% de Óxido de hierro amarillo (E172); 2,8578% de Dióxido de Titanio y 97,1540% de Gelatina. La cápsula está impresa con tinta roja (colorante SB-1100) que contiene Shellac, y Óxido de hierro rojo(E172).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

VICTRELIS (boceprevir) es un inhibidor de la proteasa de serina de la proteína 3 no estructural (NS3) del virus de la hepatitis C (HCV).

Código ATC: J05AE (Antivirales de uso sistémico - Inhibidores de la proteasa).

INDICACIONES

VICTRELIS (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica de genotipo 1, en combinación con peginterferon alfa (PegIFN α) y ribavirina (RBV), en pacientes adultos (de 18 años y mayores) con enfermedad hepática compensada, inclusive cirrosis, que no han sido tratados previamente, o que fracasaron con un tratamiento previo.

Dicha indicación está basada en evidencia proveniente de dos estudios clínicos Fase 3 llevados a cabo con **VICTRELIS** en combinación con peginterferon alfa-2b (PegIFN α 2b)/ RBV, SPRINT-2 en pacientes no tratados previamente, y RESPOND-2 en pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo. De este último estudio quedaron excluidos los pacientes que habían tenido respuesta nula previa (ello se definió por una declinación $< 2,0 \log_{10}$ en el ARN del HCV a la Semana de Tratamiento 12). Sin embargo, los resultados de los estudios Fase 3 incluyeron un análisis post-hoc de una población similar a los pacientes con respuesta nula (definidos como pacientes con sensibilidad deficiente a interferón a la semana de tratamiento 4 [disminución $< 1,0 \log_{10}$ en el ARN del HCV] (consulte la sección ESTUDIOS CLÍNICOS).

El tratamiento con **VICTRELIS** lo debe iniciar y controlar un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica. Antes de comenzar el tratamiento se deben considerar los puntos siguientes:

- **VICTRELIS** no se debe utilizar como monoterapia, sino únicamente en combinación con peginterferon alfa y ribavirina.

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farma. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

- La eficacia de VICTRELIS no ha sido estudiada en pacientes que fracasaron previamente con un régimen de tratamiento que incluyó a VICTRELIS u otros inhibidores de la proteasa (PIs) NS3/4A del virus de la hepatitis C.
- Los pacientes con respuesta deficiente a Interferón tratados con VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa-2b y ribavirina lograron una respuesta virológica sostenida (SVR, por sus siglas en inglés) menor, y una tasa más alta de sustituciones asociadas a resistencia al fracasar el tratamiento, en comparación con los pacientes con mayor respuesta a peginterferon alfa-2b y ribavirina [consulte la Sección Estudios Clínicos y Microbiología, Resistencia].

Poblaciones geriátricas (> 65 años)

Los estudios clínicos de VICTRELIS solo incluyeron cantidades limitadas de pacientes de 65 años y mayores. Antes de recetar VICTRELIS a pacientes geriátricos se debe tener en cuenta la reducción en la función hepática, renal o cardíaca, las enfermedades concomitantes, u otros tratamientos medicamentosos (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Poblaciones pediátricas (< 18 años)

No se dispone de ningún dato (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**FARMACODINAMIA****Mecanismo de acción**

VICTRELIS es un inhibidor de la proteasa de serina de la proteína 3 no estructural (NS3/4A) del virus de la hepatitis C (HCV) que se une en forma covalente, aunque reversible, al sitio serina (Ser139) activo de la proteasa NS3/4A a través de un grupo funcional (alfa)-cetoamida, a fin de inhibir la replicación viral en las células del huésped infectado por el virus de la hepatitis C.

MICROBIOLOGÍA**Actividad antiviral en cultivos celulares**

La actividad antiviral de boceprevir se evaluó en un ensayo de bioquímica para inhibidores lentos de unión a la proteasa NS3/4A, y en un sistema de replicón del HCV. Los valores IC_{50} e IC_{90} para boceprevir fueron aproximadamente de 200 nM y 400 nM, respectivamente, en un ensayo de cultivo celular de 72 horas. La pérdida del ARN del replicón parece ser de primer orden respecto al tiempo del tratamiento. El tratamiento a la IC_{50} durante 72 horas tuvo como resultado una caída de 1-log en el ARN del replicón. La exposición prolongada resultó en una disminución de 2-log en los niveles de ARN al Día 15.

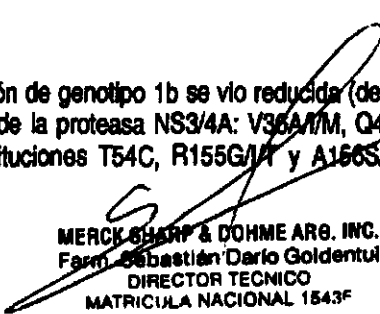
La actividad anti-HCV de boceprevir en el cultivo celular fue aproximadamente 2 veces menor para un replicón del HCV obtenido de un aislado único de genotipo 1a, comparado con el replicón obtenido del aislado 1b. En los ensayos de replicones, boceprevir mostró una actividad reducida aproximadamente 2 veces contra un aislado de genotipo 2a respecto a los aislados de replicones de genotipo 1a y 1b. En un ensayo bioquímico, boceprevir mostró una actividad reducida aproximadamente 3 y 2 veces contra las proteasas NS3/4A obtenidas de aislados únicos representativos de los genotipos 2 y 3a del HCV respectivamente, en comparación con una proteasa NS3/4A obtenida de genotipo 1b. La presencia de suero humano al 50% redujo la actividad anti-HCV de boceprevir en el cultivo celular aproximadamente 3 veces.

La evaluación de las diferentes combinaciones de boceprevir e interferón alfa-2b que produjeron 90% de supresión del replicón del ARN en el cultivo celular mostró efectos de adición sin indicios de sinergia ni antagonismo.

Resistencia**Estudios in vitro**

La actividad de boceprevir contra la proteasa de NS3/4A del HCV o del replicón de genotipo 1b se vio reducida (de 2 a 10 veces) por las sustituciones de los aminoácidos siguientes en el dominio de la proteasa NS3/4A: V36A/M, Q41R, F43C/S, T54A/S, V55A/I, R155K/M/Q, V158I, V170A/T, y M175L. Las sustituciones T54C, R155G/M y A156S/T/V


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 2
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 1543F

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

produjeron una reducción de más de 15 veces en la actividad anti-HCV de boceprevir. Las veces en que se redujo la actividad anti-HCV de boceprevir por las sustituciones asociadas a resistencia doble fueron aproximadamente iguales al resultado para las sustituciones individuales.

Estudios de virología clínica

Se llevó a cabo un análisis en conjunto para explorar la asociación entre la detección de polimorfismos de aminoácidos de NS3/4A basales y el resultado del tratamiento en los dos estudios Fase 3, SPRINT-2 y RESPOND-2. Se detectaron polimorfismos asociados con resistencia en los virus de 6,7% de los sujetos en la línea basal: 5,4% tenían el virus de genotipo 1a, y 1,3% virus de genotipo 1b. Globalmente, en los pacientes que recibieron la combinación de boceprevir con PegIFN α 2b/RBV, la presencia de variantes de aminoácidos asociados con resistencia (RAVs) en la línea basal solamente no pareció tener una asociación notable con la respuesta al tratamiento.

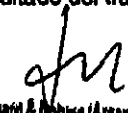
En un análisis en conjunto de los pacientes no tratados previamente y los que fracasaron con un tratamiento previo que recibieron cuatro semanas de PegIFN α 2b/RBV seguido por boceprevir 800 mg tres veces por día en combinación con PegIFN α 2b/RBV en dos estudios Fase 3, se detectaron RAVs posteriormente a la línea basal en 53% de los pacientes que no tenían respuesta virológica sostenida. En los pacientes tratados con boceprevir, la sensibilidad al interferón (definida por una reducción $\geq 1\text{-log}_{10}$ en la carga viral a la semana de tratamiento 4), estuvo asociada con la detección de menor cantidad de RAVs. De dichos pacientes 6% tuvieron RAVs en comparación con 41% de los pacientes con una reducción $< 1\text{-log}_{10}$ en la carga viral a la semana 4 de tratamiento (sensibles en forma deficiente a interferón). En los pacientes tratados con boceprevir con análisis de muestras posteriores a la línea basal en busca de RAVs, la sensibilidad al interferón se asoció a la detección de menor cantidad de RAVs. Treinta y uno por ciento de dichos pacientes tuvo RAVs posteriores a la línea basal en comparación con 68% de los pacientes con reducciones $< 1\text{-log}_{10}$ en la carga viral a la semana 4 de tratamiento. No hubo ninguna diferencia significativa en la cantidad de pacientes sin SVR con detección de RAVs que recibieron tratamiento guiado por la respuesta al compararlos con quienes recibieron 48 semanas de boceprevir/ PegIFN α 2b/ RBV. La RAVs detectadas con mayor frecuencia luego de la línea basal ($> 25\%$ de los sujetos) en quienes no tuvieron SVR fueron sustituciones de aminoácidos V36M (61%) y R155K (68%) en sujetos con virus de genotipo 1a, y T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%), y V170A (32%) en sujetos con virus de genotipo 1b.

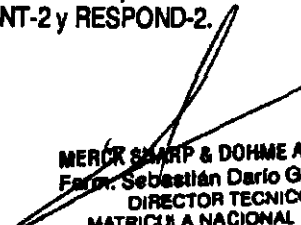
Persistencia de mutaciones asociadas a resistencia

Los datos provenientes de un estudio que se encuentra en curso para el seguimiento a largo plazo de sujetos que no lograron una respuesta virológica sostenida en los estudios Fase 2 con boceprevir, de una duración media del seguimiento de aproximadamente 2 años, indicaron que las poblaciones con HCV huéspedes de ciertas sustituciones posbasales emergentes del tratamiento con boceprevir, pueden declinar con una abundancia relativa a lo largo del tiempo. Sin embargo, en los sujetos con datos disponibles, en un ensayo secuencial basado en la población siguieron siendo detectables una o más sustituciones emergentes del tratamiento con boceprevir en 25% de los sujetos luego de un seguimiento de 2,5 años. Las sustituciones de NS3/4A más comunes detectadas luego de 2,5 años de seguimiento fueron T54S y R155K. La falta de detección de una sustitución en un ensayo basado en la población no necesariamente indica que las poblaciones virales que llevan tal sustitución declinaron a un nivel de base que probablemente existía antes del tratamiento. Se desconoce cuál será el impacto clínico a largo plazo del surgimiento o persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia a boceprevir. No se dispone de información referida a la eficacia de boceprevir en sujetos expuestos previamente al fármaco, o que fracasaron con un tratamiento previo con un régimen con contenido de boceprevir. La mayoría de los pacientes en el estudio de seguimiento a largo plazo no recibieron el régimen de boceprevir indicado.

Efecto de los polimorfismos basales del HCV sobre la respuesta al tratamiento

Se llevó a cabo un análisis en conjunto para explorar la asociación entre la detección de polimorfismos aminoácidos basales de NS3/4A, y el resultado del tratamiento en dos estudios Fase 3, SPRINT-2 y RESPOND-2.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

A través de un método secuencial basado en la población, se detectaron polimorfismos basales asociados con resistencia en 7% de los sujetos. En general, la presencia de dichos polimorfismos solamente no tuvo un impacto sobre las tasas de respuesta virológica sostenida en sujetos tratados con boceprevir. Sin embargo, entre los sujetos con una respuesta relativamente deficiente a PegIFNo2b/ RBV durante el período de asentamiento de 4 semanas, la eficacia de boceprevir se mostró reducida para quienes se había detectado V36M, T54A, T54S, V55A, o R155K en la línea basal. Los sujetos con dichos polimorfismos basales y una respuesta reducida a PegIFNo2b/RBV representaron aproximadamente 1% de la cantidad total de sujetos tratados con boceprevir.

Resistencia cruzada

Se demostró que muchas de las sustituciones de aminoácidos de NS3/4A emergentes del tratamiento detectadas en sujetos tratados con boceprevir que no lograron una respuesta virológica sostenida en los estudios clínicos Fase 3, reducen la actividad anti-HCV de otros inhibidores de la proteasa (PIs) NS3/4A del HCV. No se ha estudiado el impacto de la exposición previa a boceprevir, ni del fracaso del tratamiento sobre la eficacia de otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del HCV. No se ha establecido la eficacia de boceprevir para los pacientes con antecedentes de exposición a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. No se prevé encontrar resistencia cruzada entre boceprevir e interferones, o entre boceprevir y ribavirina.

Farmacogenómica

Se demostró que una variante genética cerca del gen codificador para el interferon-lambda-3 (IL28B rs 12979860, un cambio de una C por una T) constituye un predictor potente de respuesta a PegIFNo2b/ RBV. En 653 de 1.048 (62%) sujetos en el estudio SPRINT-2 (sin tratar previamente), y 259 de 394 (66%) sujetos en el estudio RESPOND-2 (fracasos del tratamiento previo) (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS) se determinó el genotipo de IL28B rs12979860.

Globalmente, entre los sujetos que recibieron al menos una dosis de placebo o de boceprevir (población de Intención de Tratamiento Modificada) más PegIFNo2b/RBV durante 48 semanas, las tasas de respuesta virológica sostenida tendieron a ser más bajas en quienes presentaban genotipos C/T y T/T, que en los pacientes con genotipo C/C, tanto en los pacientes no tratados previamente como en los fracasos a un tratamiento previo. Los resultados de este análisis retrospectivo por subgrupos se deben tomar con precaución por el pequeño tamaño de la muestra, y por las probables diferencias en las características demográficas o clínicas de la población del subestudio respecto a la población general del estudio.

Tabla 1: Tasas de respuesta virológica sostenida (SVR) por genotipo de IL28B rs12979860

Estudio clínico	Genotipo de IL28B rs12979860	SVR, % (n/N)		
		PegIFNo2b/RBV-48 ^a	BOC/PegIFNo2b/RBV (RGT) ^a	BOC/PegIFNo2b/RBV 48 ^a
SPRINT-2 (sujetos sin tratar previamente)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (sujetos que fracasaron con un tratamiento previo)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

a: Para obtener una descripción de cada grupo de tratamiento, consulte ESTUDIOS CLÍNICOS

Evaluación del efecto de VICTRELIS sobre el Intervalo QTc

En un estudio randomizado, de dosis múltiples, controlado con placebo y activo, y cruzado de cuatro formas diferentes, se evaluó a boceprevir en cuanto al efecto sobre los intervalos QT/QTc a las dosis de 800 mg tres veces por día (dosis

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

terapéutica) y de 1200 mg tres veces por día en 36 sujetos sanos luego de dosis múltiples durante 5 días. Las concentraciones máximas promedio a las dosis de 800 y 1.200 mg fueron 1.690 ng/ml, y 1.940 ng/ml, respectivamente.

No hubo ninguna diferencia significativa en el intervalo QTc entre boceprevir y placebo. A las exposiciones máximas promedio de boceprevir de 1.690 y 1.940 ng/ml, logradas 2 horas después de la dosis para 800 y 1.200 mg, los incrementos promedio en el QTcF ajustado por placebo fueron 4,5 y 0,3 ms, con límites superiores del intervalo de confianza al 95% de 7,3 y 3,1 ms, respectivamente. Los incrementos promedio máximos observados en el QTcF ajustado por placebo tuvieron lugar a las 4 horas posteriores a la dosis, y fueron de 5,8 y 2,9 ms con los límites superiores del intervalo de confianza al 95 % de 8,7 y 5,7 ms, respectivamente. Por lo tanto, en dicho estudio, con demostrada capacidad para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza al 95% de una sola entrada para el QTc mayor ajustado por placebo, corregido por el basal por un método de corrección individual fue inferior a 10 ms, el umbral de alerta regulatorio. La dosis de 1200 mg produce un aumento de aproximadamente 15% en la exposición máxima de boceprevir, lo cual puede no cubrir las exposiciones por coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4, ni el uso en pacientes con deterioro hepático severo. Sin embargo, a las dosis estudiadas en el estudio minucioso del QT, no se identificó una relación evidente de la concentración con el QT. Por ende, no se prevén efectos sobre el QTc ante un escenario de exposición mayor.

FARMACOCINETICA

Características de farmacocinética generales

Las cápsulas de VICTRELIS contienen una mezcla aproximadamente igual de dos diastereoisómeros. En plasma, la relación del diastereoisómero es de alrededor de 2:1, a favor del diastereoisómero activo, SCH534128. Las concentraciones plasmáticas de boceprevir que se describen más adelante, consisten en ambos diastereoisómeros. Las propiedades de farmacocinética de boceprevir fueron evaluadas en sujetos adultos sanos y en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (consulte la Tabla 2 a continuación).

Tabla 2: Resumen de los parámetros de farmacocinética de boceprevir en estado de equilibrio en sujetos sanos (n = 71)

Dosis (mg)	Cmax (ng/ml)	t1/2 (h)	AUC(τ) (ng·h/ml)	Depuración (l/h)	Volumen de distribución (l)
800 tres veces por día	1.723	3,0	5.408	159	717

AUC(τ) = área bajo la curva de concentración plasmática referida al tiempo desde la hora 0 del intervalo de dosis.

Se han evaluado los perfiles de farmacocinética de dosis únicas y múltiples de boceprevir desde 50 mg hasta 800 mg, y de 100 mg hasta 1.200 mg, respectivamente. En general, los resultados de farmacocinética fueron similares entre sujetos sanos y pacientes de HCV.

Absorción

Luego de su administración oral, boceprevir fue absorbido con una Tmax media de 2 horas. El AUC, la Cmax, y la Cmin en estado de equilibrio aumentaron de una manera menor a proporcional a la dosis, y las exposiciones individuales se superpusieron sustancialmente a 800 mg y 1200 mg, lo cual sugiere la disminución de la absorción a las dosis más altas. La acumulación es mínima, y el estado de equilibrio farmacocinético se logra después de aproximadamente 1 día de dosis de tres veces por día.

La biodisponibilidad absoluta de VICTRELIS no se estudió.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

VICTRELIS debe ser administrado con alimentos. Los alimentos aumentaron la exposición de boceprevir hasta 60% a la dosis de 800 mg tres veces por día, respecto al estado en ayunas. La biodisponibilidad de boceprevir resultó similar independientemente del tipo de comida (por ejemplo, de alto contenido graso vs. de bajo contenido graso), o de si se

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

tomaba o no 5 minutos antes de comer, durante una comida, o inmediatamente después de finalizarla. Por lo tanto, VICTRELIS se puede tomar independientemente del tipo de comida o del horario de la comida.

Distribución

Boceprevir tiene un volumen promedio de distribución aparente (V_d/F) promedio de aproximadamente 717 litros ($n = 71$) en estado de equilibrio. La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 75% luego de una dosis única de VICTRELIS de 800 mg. Boceprevir se administra como una mezcla de dos diastereoisómeros en una proporción aproximadamente igual, la cual rápidamente se interconvierte en plasma: un diastereoisómero es farmacológicamente activo, y el otro diastereoisómero es inactivo.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que boceprevir se metaboliza principalmente a través de la ruta mediada por aldocetoreductasa (AKR) a metabolitos reducidos en cetona, los cuales no son activos contra el HCV. Luego de una dosis oral única de 800 mg de boceprevir marcado con C14, los metabolitos circulantes más abundantes fueron una mezcla diastereoisomérica de metabolitos reducidos en cetona con una exposición promedio aproximadamente 4 veces mayor que la de boceprevir. Boceprevir también sufre, a un nivel menor, un metabolismo oxidante mediado por CYP3A4/5.

Eliminación

Boceprevir es eliminado con una vida media ($t_{1/2}$) plasmática promedio de aproximadamente 3,0 horas ($n = 71$). Boceprevir tiene una depuración corporal (CL/F) total promedio de aproximadamente 159 litros/hora ($n = 71$). Luego de la administración de una dosis oral única de 800 mg de boceprevir marcado con C14, aproximadamente 79% y 9% de la dosis fue excretado en materia fecal y orina, respectivamente, y casi 8% y 3% del radiocarbono administrado se eliminó como boceprevir en materia fecal y orina. Los datos indican que boceprevir es eliminado principalmente por vía hepática.

Poblaciones y condiciones especiales**Pediatría**

El perfil de seguridad, eficacia, y farmacocinética de VICTRELIS en pacientes pediátricos de menos de 18 años aún no se ha establecido.

Geriatría

El análisis de la farmacocinética de la población de VICTRELIS indicó que la edad no tiene un efecto evidente sobre la exposición.

Sexo

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo en pacientes adultos.

Raza

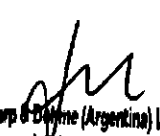
El análisis de la farmacocinética de la población de VICTRELIS indicó que la raza no tiene un efecto evidente sobre la exposición.

Insuficiencia hepática

En un estudio de pacientes con diferentes grados de deterioro hepático crónico estable (leve, moderado y severo), no se hallaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros de farmacocinética, y no se recomienda realizar ajustes de la posología.

Consulte los prospectos de Peginterferon alfa y Ribavirina para obtener datos de contraindicaciones en pacientes con descompensación hepática.

Insuficiencia renal


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438 6



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros de farmacocinética entre pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) y sujetos sanos. En estos pacientes y en pacientes con cualquier grado de deterioro renal, no se requieren ajustes en la posología.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones para la administración

VICTRELIS no debe ser utilizado como monoterapia sino únicamente en combinación con PegIFN α /RBV. Antes de iniciar el tratamiento con VICTRELIS se deben consultar los prospecto de Peginterferon alfa y Ribavirina.

Es importante que la dosis de VICTRELIS (800 mg) se tome tres veces por día (cada 7 a 9 horas).

Dosis recomendada

La dosis recomendada de VICTRELIS es 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) administrados por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) con alimentos (una comida o tentempié liviano).

Para obtener las instrucciones de administración de la dosis consulte la información de prescripción de PegIFN α /RBV.

Las recomendaciones de posología que siguen difieren, para algunos subgrupos, de la posología estudiada en los ensayos Fase 3 (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS). Para la mayoría de los individuos se recomienda instituir un tratamiento guiado por la respuesta, aunque en ciertos grupos objetivo (por ejemplo, en pacientes con cirrosis) se recomienda una posología más prolongada.

Pacientes sin cirrosis, que no hayan sido tratados previamente o que anteriormente respondieron parcialmente, o bien sufrieron recaídas con un tratamiento con peginterferon alfa y ribavirina

- Inicie el tratamiento con peginterferon alfa y ribavirina durante 4 semanas (Semanas de Tratamiento 1 a 4: Fase de 'Lead-in').
- Luego agregue VICTRELIS 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) al régimen de peginterferon alfa y ribavirina a la semana de tratamiento 5. Sobre la base de si los pacientes no fueron tratados previamente o de si son fracasos a un tratamiento previo, y de sus niveles de ARN del HCV en la Semana de Tratamiento 8, 12, y 24, utilice las pautas siguientes del Tratamiento Guiado por la Respuesta a fin de determinar la duración del tratamiento (consulte la Tabla 3).

Tabla 3: Duración del tratamiento empleando las pautas del Tratamiento Guiado por la Respuesta (RGT) en pacientes sin cirrosis, no tratados previamente y en pacientes que fracasaron con un tratamiento previo (pacientes que previamente respondieron parcialmente y pacientes con recaída)^a

	EVALUACIÓN^b		ACCIÓN
	A la Semana 8 de tratamiento	A la Semana 24 de tratamiento	
Pacientes sin tratar previamente	Indetectable	Indetectable	Suspender el régimen de 3 fármacos (PegIFN α /RBV y BOC) a la Semana 28. El tratamiento se completó.
	Detectable	Indetectable	1. Continuar con los tres medicamentos hasta la Semana 28 de tratamiento, y luego, 2. Administrar PegIFN α /RBV, hasta la Semana 48 de Tratamiento
Fracasos de tratamientos	Indetectable	Indetectable	Suspender el régimen de 3 fármacos a la Semana 36. El tratamiento se completó

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenthal
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

previos (pacientes con respuesta parcial o recaída previa)	Detectable	Indetectable	1. Continuar con los tres medicamentos hasta la Semana 36 de Tratamiento, y luego, 2. Administrar PegIFN α /RBV, hasta la Semana 48 de Tratamiento
--	------------	--------------	--

- a Fracaso con un tratamiento previo con PegIFN α /RBV: Pacientes que respondieron parcialmente con anterioridad (pacientes con una disminución en su carga viral del ARN del HCV $\geq 2\text{-log}_{10}$ a la Semana 12 pero que nunca lograron una respuesta virológica sostenida). Pacientes con recaída (quienes presentaron niveles indetectables del ARN del HCV al final del tratamiento previo pero que posteriormente mostraron niveles detectables del ARN del HCV en plasma).
- b Futilidad del tratamiento: Si el paciente muestra resultados del ARN del HCV ≥ 100 UI/ml a la Semana 12 de Tratamiento, o si el paciente presenta un nivel detectable, confirmado, de ARN del HCV a la Semana 24 de Tratamiento, suspenda definitivamente el régimen de tres medicamentos.
- c En los estudios clínicos, el nivel de ARN del HCV en plasma se midió empleando el ensayo COBAS[®] TaqMan[®] de Roche, con un límite inferior de detección de 9,3 UI/ml, y un límite inferior de cuantificación de 25 UI/ml. (Consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y pruebas de laboratorio).

El Tratamiento Guiado por la Respuesta no se recomienda para pacientes con respuesta previa nula ni en pacientes con cirrosis (ver recomendaciones específicas para estos pacientes, más abajo).

Pacientes con respuesta previa nula

El tratamiento guiado por la respuesta no se estudió en sujetos que tenían una disminución de menos de 2-log_{10} del ARN del HCV a la semana 12 del tratamiento durante el tratamiento previo con peginterferon alfa y ribavirina. Si se los considera para el tratamiento, dichos sujetos deben recibir 4 semanas de peginterferon alfa y ribavirina seguido por 44 semanas de VICTRELIS 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) en combinación con peginterferon alfa y ribavirina (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes sin cirrosis no tratados previamente y con respuesta deficiente a interferón

Además, se debe considerar tratar a pacientes que no hayan sido tratados previamente y con sensibilidad deficiente a interferón (menos de una disminución de $1,0\text{-log}_{10}$ a la Semana de Tratamiento 4 con PegIFN α /RBV solamente) con 4 semanas de peginterferon alfa y ribavirina y a continuación 44 semanas de VICTRELIS 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) tres veces por día (cada 7 a 9 horas) en combinación con peginterferon alfa y ribavirina (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes con cirrosis

Los pacientes con cirrosis compensada deben recibir 4 semanas de peginterferon alfa y ribavirina, seguido por 44 semanas de VICTRELIS 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral, tres veces por día (cada 7 a 9 horas) en combinación con peginterferon alfa y ribavirina.

Ajustes en la posología

No se recomienda reducir la dosis de VICTRELIS.

VICTRELIS no debe administrarse sin peginterferon alfa y ribavirina.

Si el paciente sufre una reacción adversa seria que podría estar relacionada con peginterferon alfa y/o ribavirina, se debe reducir o suspender definitivamente la dosis de peginterferon alfa y/o ribavirina. Para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender definitivamente la dosis de peginterferon alfa y/o ribavirina consulte los prospectos de los productos peginterferon alfa y ribavirina.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.****Deterioro renal**

No se requieren ajustes en la posología de VICTRELIS en pacientes con cualquier grado de deterioro renal.

Deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado, o severo no se requieren ajustes de la dosis de VICTRELIS. La seguridad y eficacia de VICTRELIS no se han estudiado en pacientes con cirrosis descompensada. Para obtener información sobre contraindicaciones en la descompensación hepática, consulte los prospectos de los productos peginterferon alfa y ribavirina.

Interrupción definitiva de la administración basándose en la futilidad del tratamiento

Se recomienda la interrupción definitiva del tratamiento en todos los pacientes con:

- 1) Niveles de ARN del HCV ≥ 100 UI/ml a la Semana 12 del Tratamiento; o
- 2) Niveles detectables confirmados del ARN del HCV a la Semana 24 del Tratamiento.

Omisión de la dosis

Si un paciente omite una dosis y faltan menos de 2 horas antes de la toma de la dosis siguiente, la dosis omitida se debe saltar.

Si un paciente omite una dosis y faltan 2 o más horas antes de la toma de la dosis siguiente, dicho paciente debe tomar la dosis omitida con alimentos y retomar el programa de administración normal.

Administración

Tomar por vía oral con alimentos (una comida o tentempié liviano).

CONTRAINDICACIONES

VICTRELIS, en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina (para obtener información adicional, consulte los prospectos de los productos Peginterferon alfa y Ribavirina) está contraindicado en:

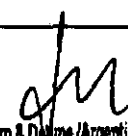
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a boceprevir (BOC), o a cualquiera de sus ingredientes (incluida la cápsula).
- Pacientes con hepatitis autoinmune.
- Pacientes con descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh > 6 [clase B y C]).
- Mujeres embarazadas y hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

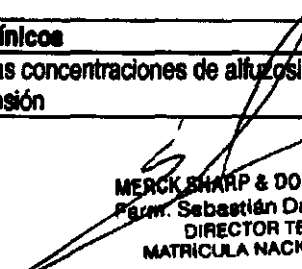
La coadministración con medicamentos sumamente dependientes de CYP3A4/5 para su depuración, y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos serios y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho) está contraindicada. Dichos medicamentos se enumeran en la Tabla 1 (consulte INTERACCIONES MEDICAMEN-TOSAS, Interacciones entre medicamentos).

La coadministración con medicamentos inductores potentes de CYP3A4/5 está contraindicada, ya que la reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de boceprevir puede asociarse a una reducción de la eficacia. Dichos medicamentos se enumeran en la Tabla 4 (consulte INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones entre medicamentos).

Tabla 4 Medicamentos contraindicados con boceprevir

Clase del medicamento/ Nombre del medicamento	Comentarios clínicos
Agonistas del adrenorreceptor alfa-1 Alfuzosin	El aumento de las concentraciones de alfuzosin puede provocar hipotensión


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Antiarrítmicos amiodarona, propafenona, quinidina	Posibilidad de producirse eventos adversos serios y/o con peligro de vida
Anticonvulsivos carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Pueden conducir a la pérdida de respuesta virológica a VICTRELIS
Antimicobacterianos rifampina	Pueden conducir a la pérdida de respuesta virológica a VICTRELIS
Derivados ergot dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Posible toxicidad ergot aguda, la cual se caracteriza por vasoespasmos periféricos e isquemia de extremidades y otros tejidos
Agentes de motilidad gastrointestinal cisaprida ^a	Posibilidad de arritmias cardíacas
Productos basados en hierbas hierba de San Juan (<i>hypericum perforatum</i>)	Pueden conducir a la pérdida de respuesta virológica a VICTRELIS
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa lovastatina, simvastatina	Posibilidad de miopatías, incluso de rabdomiolisis
Neurolépticos pimozida	Posibilidad de arritmias cardíacas
Anticonceptivos orales drospirenona	Posibilidad de hipercalemia
Inhibidores de la enzima PDE-5 sildenafil o tadalafil, utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH)	Posibilidad de eventos adversos asociados inhibitorios de PDE-5, incluidos anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada, y síncope
Antihistamínicos de segunda generación astemizol, terfenadina	Posibilidad de arritmias cardíacas
Sedantes/ hipnóticos midazolam (administrado por vía oral), triazolam (administrado por vía oral)	Posibilidad de aumento o prolongación de la sedación o de la depresión respiratoria

Antes de iniciar el tratamiento con VICTRELIS se debe consultar la información de prescripción tanto de peginterferon alfa como de ribavirina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Hematológicas

Anemia

Con el tratamiento con peginterferon alfa/ ribavirina se informó anemia. El agregado de VICTRELIS a peginterferon alfa/ ribavirina está asociado con una disminución adicional en las concentraciones séricas de hemoglobina (aproximadamente 10 g/litro) (consulte REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas en estudios clínicos, Anemia, y REACCIONES ADVERSAS, Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica).

Para obtener información adicional sobre reducciones o interrupciones definitivas de la dosis de ribavirina, consulte el prospecto del producto.

Neutropenia

La neutropenia es un evento adverso que se sabe está relacionado con interferón. En los estudios clínicos de Fase 2 y 3 la proporción de sujetos con recuentos de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/\text{litro}$ fue superior en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS (7%) en comparación con los pacientes que recibieron solamente peginterferon alfa/ ribavirina (4%) (consulte REACCIONES ADVERSAS, Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica, neutrófilos y plaquetas). En los estudios clínicos clave, tres pacientes sufrieron infecciones severas (2) o con peligro de

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

la vida (1) dentro de los 14 días de una neutropenia Grado 3 o 4, y dos pacientes sufrieron neutropenia con peligro de la vida mientras recibían la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa/ ribavirina.

Para obtener información adicional sobre reducciones o interrupciones definitivas de la dosis de peginterferon alfa, consulte el prospecto del producto.

Sensibilidad/ Resistencia

Monoterapia con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C

Sobre la base de los resultados de los estudios clínicos, VICTRELIS no debe emplearse solo, dada la alta probabilidad de aumento de la resistencia sin tratamientos de combinación anti-HCV (consulte MICROBIOLOGÍA, Resistencia).

No se sabe cuál es el efecto que tendrá el tratamiento con VICTRELIS sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa NS3/4A del HCV administrados posteriormente, inclusive sobre un nuevo tratamiento con VICTRELIS.

Función sexual/ reproducción

Efectos sobre la fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de VICTRELIS sobre la fertilidad. Los datos de farmacodinámica/ toxicología de los que se dispone en ratas mostraron efectos de boceprevir/ sus metabolitos sobre la fertilidad. Dichos efectos resultaron ser reversibles (en ratas hembra), y parcialmente reversibles (en ratas macho) (consulte TOXICOLOGÍA).

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

Dado que VICTRELIS debe utilizarse en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina, resultan aplicables al tratamiento de combinación las CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS de aplicación a dichos fármacos. En todas las especies animal expuestas a ribavirina se demostraron efectos teratogénos y/o embriocidas significativos, y los interferones demostraron contar con efectos abortivos en animales. Para obtener detalles completos, consulte la información de prescripción para peginterferon alfa/ ribavirina.

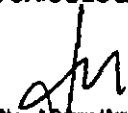
Debido a tales riesgos, VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas estén embarazadas. Se debe actuar con extrema precaución para evitar un embarazo en las pacientes femeninas y en las parejas femeninas de los pacientes masculinos mientras reciban esta combinación, tanto durante el tratamiento como en los 6 meses posteriores a completar el tratamiento. El tratamiento de combinación no se debe iniciar, excepto que la paciente femenina presente un resultado negativo en el análisis de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento, y en los análisis de embarazo mensuales de rutina durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a haber finalizado el tratamiento.

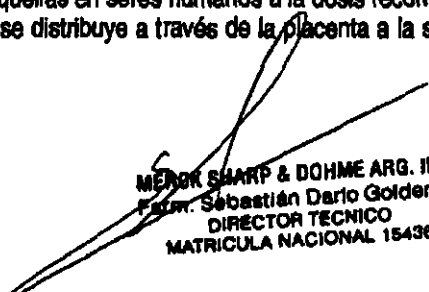
Los anticonceptivos hormonales sistémicos pueden no resultar tan efectivos en las mujeres mientras reciben VICTRELIS (vea INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones entre medicamentos). Por lo tanto, durante el tratamiento con VICTRELIS y peginterferon alfa/ ribavirina concomitantes, las mujeres deben utilizar dos métodos efectivos de anticoncepción alternativos, incluso dispositivos intrauterinos y métodos de barrera.

No existen estudios con VICTRELIS en mujeres embarazadas.

No se observó ningún efecto en el desarrollo fetal en ratas y conejos a exposiciones del AUC de boceprevir aproximadamente 11,8 y 2,0 veces más altas, respectivamente, que aquellas en seres humanos a la dosis recomendada de 800 mg tres veces por día. Boceprevir demostró en animales que se distribuye a través de la placenta a la sangre y tejidos fetales (consulte TOXICOLOGÍA).

Lactancia


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Dada la posibilidad de reacciones adversas por la droga en bebés lactantes, se debe tomar la decisión de suspender definitivamente la lactancia o el tratamiento con VICTRELIS, teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento para la madre.

Los datos de farmacodinamia/ toxicología disponibles en animales demostraron la excreción de bocaprevir y/o de sus metabolitos en la leche (vea TOXICOLOGÍA). Por consiguiente, no puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/ bebés lactantes.

Pediatría (< 18 años)

El perfil de seguridad, eficacia, y farmacocinética de VICTRELIS en pacientes pediátricos de menos de 18 años aún no se ha establecido.

Geriatría (> 65 años)

Los estudios clínicos de VICTRELIS tuvieron datos limitados sobre pacientes de 65 años y mayores como para determinar si respondieron en forma diferente a los pacientes más jóvenes. En general, se debe tomar en cuenta la probabilidad de menor función hepática, renal o cardíaca, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos medicamentosos en pacientes mayores.

Coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)

La seguridad y eficacia de VICTRELIS solo o en combinación con peginterferon alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C genotipo 1 no se han estudiado en pacientes coinfectados con los virus HIV y HCV.

Coinfección con el virus de la hepatitis B (HBV)

La seguridad y eficacia de VICTRELIS solo o en combinación con peginterferon alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C genotipo 1 no se han estudiado en pacientes coinfectados con los virus HBV y HCV.

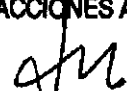
Receptores de trasplante de órganos

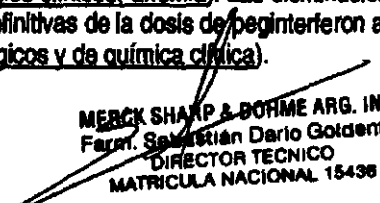
La seguridad y eficacia de VICTRELIS solo o en combinación con peginterferon alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por la hepatitis C genotipo 1 no se han estudiado en receptores de trasplante hepático o de otros órganos.

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Los niveles de ARN del HCV se deben controlar en las Semanas de Tratamiento 8, 12, y 24, en la visita de fin del tratamiento, durante el seguimiento del tratamiento, y en otros puntos temporales, según se encuentre clínicamente indicado. En sujetos sin cirrosis no tratados previamente, se recomienda el monitoreo de los niveles de ARN del HCV a la semana 4 de tratamiento para determinar la sensibilidad a interferón. Para el monitoreo de los niveles de ARN del HCV durante el tratamiento se recomienda el uso de un ensayo de reacción en cadena de las polimerasas de transcripción inversa (RT-PCR), sensible, en tiempo real. Dicho ensayo debe tener un límite inferior de cuantificación del ARN del HCV igual o inferior a 25 UI/ml, y un límite de detección del ARN del HCV de aproximadamente 10 a 15 UI/ml. A los fines de evaluar los puntos importantes del Tratamiento Guiado por la Respuesta, todo resultado confirmado "detectable pero por debajo del límite de cuantificación" en el nivel de ARN del HCV no se debe considerar equivalente a un resultado de ARN del HCV "indetectable".

Se deben obtener hemogramas completos (con diferencial leucocitario) antes de iniciar el tratamiento, en las Semanas de Tratamiento 4, 8, y 12, y se deben monitorear estrechamente en los demás puntos temporales, según resulte clínicamente apropiado. Si el nivel de hemoglobina en suero es <100 g/l, puede justificarse reducir la dosis o interrumpir ribavirina (consulte REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas en estudios clínicos, anemia). Las disminuciones en los recuentos de neutrófilos pueden requerir reducciones o interrupciones definitivas de la dosis de peginterferon alfa/ ribavirina (consulte REACCIONES ADVERSAS, Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica).


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fernando Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438 12



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Para obtener instrucciones sobre la reducción o la interrupción definitiva de la dosis, consulte los prospectos de los productos peginterferon alfa y ribavirina.

Vea la información de prescripción de peginterferon alfa/ ribavirina, inclusive los requisitos de análisis de embarazo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se realizaron estudios sobre los efectos de VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria. Sin embargo, ciertos efectos colaterales que se informaron pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir y operar maquinaria. Se debe informar a los pacientes que se han informado eventos de fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones en la presión arterial, y visión borrosa (consulte REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas en estudios clínicos).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones medicamentosas serias

Fármacos contraindicados: alfuzosin, amiodarona, propafenona, quinidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampina, dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, cisaprida, hierba de San Juan, lovastatina, simvastatina, sildenafil o tadalafil cuando se los utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, pimozida, drospirenona, astemizol, terfenadina, midazolam (administrado por vía oral), y triazolam (administrado por vía oral) (consulte CONTRAINDICACIONES).

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de VICTRELIS

VICTRELIS es metabolizado parcialmente por las isoenzimas CYP3A4/5. La coadministración de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A4/5 podrían aumentar o disminuir la exposición a VICTRELIS.

Efectos de VICTRELIS sobre la farmacocinética de otros medicamentos

VICTRELIS es un inhibidor potente de CYP3A4/5. Los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A/5 pueden incrementar su exposición al ser administrados con VICTRELIS, lo cual podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos (consulte la Tabla 5). VICTRELIS no inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP2E1 in vitro. Además VICTRELIS no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ni CYP3A4/5 in vitro.

Interacciones droga-droga

VICTRELIS en combinación con PegIFN α /RBV, está contraindicado cuando se coadministra con medicamentos inductores potentes de CYP3A4/5, y con medicamentos que resultan sumamente dependientes de CYP3A4/5 para su depuración, y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos serios y/o con peligro de la vida (consulte la Tabla 4, CONTRAINDICACIONES).

Boceprevir es metabolizado principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR, por sus siglas en inglés). En estudios de interacciones medicamentosas llevados a cabo con los inhibidores de la AKR diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó a un límite clínicamente significativo. VICTRELIS puede ser coadministrado con inhibidores de la AKR.

Boceprevir es metabolizado parcialmente por las isoenzimas CYP3A4/5. In vitro boceprevir demostró ser también un sustrato de la p-glicoproteína. La coadministración de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A4/5 podría disminuir o incrementar la exposición a boceprevir. La coadministración de VICTRELIS está contraindicada con medicamentos inductores potentes de CYP3A4/5, con los cuales la reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de boceprevir puede estar asociada con menor eficacia (consulte la Tabla 4, CONTRAINDICACIONES).

La Tabla 5 proporciona recomendaciones basadas en interacciones medicamentosas potenciales, comprobadas, o en fármacos contraindicados con VICTRELIS.

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Ferm. Sebastián Darío Goldentul 13
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Tabla 5: Interacciones medicamentosas comprobadas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar la alteración de la dosis y del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas o interacciones pronosticadas.

Clase/ nombre del medicamento concomitante	Efecto sobre la concentración de boceprevir o de la medicación concomitante	Comentario clínico
Antiarritmicos		
bepiridilo	↑ bepiridilo	La coadministración de VICTRELIS con bepiridilo podría provocar eventos adversos serios y/o que pongan en peligro la vida del paciente, y no ha sido estudiada. Se justifica actuar con precaución y se recomienda realizar un control de las concentraciones terapéuticas de dichos medicamentos si se usan en forma concomitante con VICTRELIS.
digoxina	↑ digoxina	Las concentraciones de digoxina se pueden incrementar con VICTRELIS. Inicialmente utilice la dosis más baja realizando una titulación y un monitoreo minuciosos de las concentraciones séricas de digoxina.
Anticoagulantes		
warfarina	↓ o ↑ warfarina	Las concentraciones de warfarina se pueden alterar al coadministrarla junto con VICTRELIS. Se recomienda controlar la Relación Internacional Normalizada (RIN) cuando se coadministren warfarina y VICTRELIS.
Antidepresivos		
desipramina, trazodona	↑ desipramina ↑ trazodona	Las concentraciones plasmáticas de desipramina y trazodona pueden aumentar al administrarse con VICTRELIS, lo cual produce eventos adversos tales como mareo, hipotensión, y síncope. Utilícelos con precaución y considere una dosis más baja de desipramina o trazodona.
Antifúngicos		
ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ boceprevir ↑ ketoconazol ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ voriconazol	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre ketoconazol (400 mg dos veces por día (BID)) y boceprevir (dosis única de 400 mg) condujeron al aumento de la exposición de boceprevir en plasma (AUC, 131 % ↑, C_{max} 41% ↑). Tales cambios no fueron considerados clínicamente significativos, por lo tanto no se requiere ningún ajuste de la dosis de boceprevir o ketoconazol. Las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, itraconazol, voriconazol, o posaconazol se pueden incrementar con VICTRELIS. Cuando se requiera coadministrar los medicamentos, las dosis de ketoconazol e

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438¹⁴

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

budesonida, fluticasona	↑ budesonida ↑ fluticasona	El uso concomitante de VICTRELIS con budesonida o fluticasona inhalada puede provocar mayores concentraciones plasmáticas de budesonida o fluticasona, lo cual produce concentraciones significativamente reducidas del cortisol sérico. Evite la coadministración, de ser posible, particularmente por períodos prolongados.
Corticosteroides sistémicos		
dexametasona	↓ boceprevir	La coadministración de VICTRELIS con inductores de CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de boceprevir, cuyo resultado puede ser pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, esta combinación se debe evitar, de ser posible, y utilizar con precaución, de ser necesaria.
Antagonistas del receptor endotelina		
bosentan	↑ bosentan	Las concentraciones de bosentan pueden incrementarse al coadministrarse con VICTRELIS. Utilice con precaución y controle estrechamente.
Antivirales contra la hepatitis C		
PegIFN α 2b	↔ boceprevir ↔ PegIFN α 2b	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre PegIFN α 2b (1,5 μ g/kg por vía subcutánea en forma semanal) y boceprevir (400 mg tres veces por día) demostraron que la exposición a boceprevir y PegIFN α 2b no se vio afectada en forma significativa al ser coadministrados. No se requiere ningún ajuste de la dosis para VICTRELIS ni PegIFN α 2b. La interacción entre boceprevir y PegIFN α 2a no ha sido estudiada.
Agentes antivirales contra el HIV: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa		
efavirenz	↓ boceprevir ↔ efavirenz	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre efavirenz (600 mg diarios) y boceprevir (800 mg tres veces por día) demostraron disminuciones en las concentraciones plasmáticas mínimas de boceprevir (C_{min} 44%↓). El resultado clínico de dicha reducción observada de las concentraciones mínimas de boceprevir no ha sido evaluado directamente.
Agentes antivirales contra el HIV: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa		
tenofovir	↔ boceprevir ↑ tenofovir	Los resultados del estudio de interacción medicamentosa entre tenofovir (300 mg diarios) y boceprevir (800 mg tres veces por día) condujeron al incremento de la exposición plasmática de tenofovir (C_{max} 32%↑). Tales cambios no se consideraron clínicamente

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

3529



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

		significativos, por lo cual no se requieren ajustes de la dosis para VICTRELIS ni para tenofovir.
Agentes antivirales contra el HIV: Inhibidores de la proteasa del HIV		
ritonavir	↓ boceprevir ↑ o ↓ los inhibidores de la proteasa del HIV	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre ritonavir (100 mg diarios) y boceprevir (400 mg tres veces por día) no demostraron ningún cambio notable en la exposición de boceprevir (C_{max} 27%↓). Tales cambios no fueron considerados clínicamente significativos, por lo cual no se requieren ajustes de la dosis para VICTRELIS ni para ritonavir. Se desconoce el efecto de inhibición de la proteasa del HIV potenciado por ritonavir sobre la exposición de boceprevir. El efecto de boceprevir sobre las concentraciones de los inhibidores de la proteasa del HIV se desconoce.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
atorvastatina rosuvastatina pravastatina fluvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina ↑ pravastatina ↑ fluvastatina	Se prevén incrementos en las exposiciones de atorvastatina y rosuvastatina. Titule la dosis de atorvastatina minuciosamente, y no exceda la dosis diaria máxima de 20 mg durante su coadministración con VICTRELIS. Para rosuvastatina, pravastatina y fluvastatina, el efecto de la interacción medicamentosa no se ha estudiado y, por lo tanto, se debe actuar con precaución.
Inmunosupresores		
ciclosporina, sirolímo, tacrólimo	↑ inmunosupresores	Se prevé que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolímo y tacrólimo se verán incrementadas en forma significativa durante su coadministración con VICTRELIS. Se recomienda realizar un estrecho monitoreo de los niveles de los inmunosupresores en sangre.
Agonistas beta inhalados		
salmeterol	↑ salmeterol	Las concentraciones de salmeterol se pueden ver incrementadas al ser coadministrado con VICTRELIS. El uso concurrente de salmeterol inhalado y VICTRELIS no se recomienda por el riesgo de eventos cardiovasculares que se encuentra asociado a salmeterol, los cuales incluyen prolongación del intervalo QT, palpitaciones, y taquicardia sinusal.
Dependencia de analgésicos narcóticos/ opiáceos		
buprenorfina	↑ o ↓ buprenorfina ↑ o ↓ metadona	Las concentraciones plasmáticas de metadona o buprenorfina pueden aumentar o disminuir al coadministrarlas con VICTRELIS. Sin embargo,

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldaptul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

metadona		no se ha estudiado la combinación. Se recomienda realizar un monitoreo clínico, ya que es probable que la dosis de metadona o buprenorfina tenga que alterarse durante el tratamiento concomitante con VICTRELIS.
Antinflamatorios no esteroides (AINEs)		
diflunisal	↔boceprevir	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre diflunisal (250 mg BID) y boceprevir (800 mg tres veces por día) no demostraron ningún cambio significativo en la exposición de boceprevir (C_{min} 31%↑). Dichos cambios no fueron considerados clínicamente significativos, por lo cual no se requieren ajustes de la dosis para VICTRELIS ni para diflunisal.
ibuprofeno	↔boceprevir	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre ibuprofeno (600 mg tres veces por día) y boceprevir (dosis única de 400 mg) no demostraron ningún cambio clínicamente significativo. No se requiere ningún ajuste de la dosis para VICTRELIS o ibuprofeno.
Anticonceptivos hormonales orales		
drospirenona/ estradiol	etinil ↑ drospirenona ↓ etinil estradiol	Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre boceprevir (800 mg tres veces por día) y drospirenona/ etinil estradiol oral (3 mg/ 0,02 mg diarios) en estado de equilibrio demostraron una mayor exposición sistémica de drospirenona (AUC , 99%; C_{max} 57 %), sin que ello afecte en forma notable las exposiciones de etinil estradiol (AUC , 24% ↓ y C_{max} ↔). Por lo tanto, se recomienda utilizar métodos alternativos de anticoncepción no hormonal. La coadministración de VICTRELIS con drospirenona está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).
Inhibidores de la enzima PDE-5		
sildenafil, tadalafil,	↑ sildenafil ↑ tadalafil	Se prevén aumentos en las concentraciones del inhibidor de la PDE-5, lo cual puede provocar un aumento en los eventos adversos, incluso hipotensión, síncope, trastornos visuales, y priapismo. El uso de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés) está contraindicado con VICTRELIS (ver

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**


vardenafllo	↑ vardenafilo	CONTRAINDICACIONES). <u>Uso de inhibidores de la PDE-5 para la disfunción eréctil:</u> Utilícelos con precaución en combinación con VICTRELIS. Aumente el monitoreo de los eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE-5. No exceda las dosis siguientes: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas Tadalafilo: 10 mg cada 72 horas Vardenafilo: 2,5 mg cada 24 horas (Esta dosis no está aprobada en Canadá. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de vardenafilo con VICTRELIS)
Sedantes/ hipnóticos		
alprazolam (administración intravenosa) midazolam (administración intravenosa) triazolam (administración intravenosa)	↑ midazolam ↑ alprazolam ↑ triazolam	No se han realizado estudios de interacción con benzodiazepinas intravenosas. Se debe realizar un monitoreo clínico estrecho en busca de depresión respiratoria y/o sedación prolongada durante la coadministración de VICTRELIS con benzodiazepinas intravenosas (alprazolam, midazolam triazolam). Se debe considerar un ajuste de la dosis de la benzodiazepina)

Interacciones fármaco-alimento

Se observó una mayor exposición a boceprevir luego de su administración con alimentos. VICTRELIS se debe tomar con alimentos. El tipo de comida no afecta la exposición a boceprevir (consulte ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Interacciones fármaco-hierbas

Hierba de San Juan (hypericum perforatum)

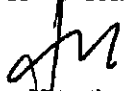
La coadministración de VICTRELIS y la hierba de San Juan puede conducir a la pérdida de la respuesta virológica a VICTRELIS (consulte CONTRAINDICACIONES).

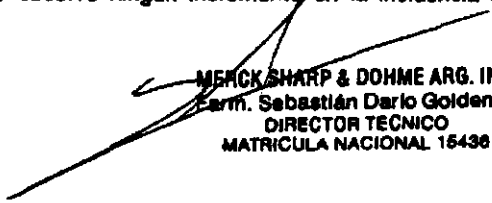
Interacciones fármaco-laboratorio

No se establecieron interacciones con las pruebas de laboratorio.

TOXICOLOGÍACarcinogénesis y mutagénesis

Con boceprevir se llevaron a cabo estudios sobre carcinogenicidad de dos años de duración en ratones y ratas. A los ratones se les administraron dosis de hasta 650 mg/kg. A las ratas se les administraron dosis de hasta 125 mg/kg en machos y de 100 mg/kg en hembras. A la dosis alta de 650 mg/kg en ratones hembra, la incidencia de adenomas hepatocelulares se vio incrementada a exposiciones sistémicas 5,7 veces la exposición en seres humanos a la dosis clínica recomendada de 800 mg tres veces por día. No se registró ningún aumento de la mortalidad o de malignidad asociada con adenomas hepatocelulares. Previamente ya se había demostrado en ratones, a los cuales se administró boceprevir, la inducción de las enzimas CYP450, y los tumores hepáticos constituyen una secuela reconocida con la exposición crónica a los inductores de enzimas. No se registró ningún aumento en la incidencia de tumores en ratones macho a cualquiera de las dosis de este estudio. En ratas, no se observó ningún incremento en la incidencia de


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Sr. Sebastián Darío Goldenberg
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

adenomas o carcinomas relacionados con el fármaco a exposiciones sistémicas similares a la exposición en seres humanos a la dosis clínica recomendada de 800 mg tres veces por día (múltiplo rata a ser humano de ~0,9 veces). La importancia clínica de los adenomas hepatocelulares observados en los ratones hembra, si existen, se desconoce.

Boceprevir no demostró ser genotóxico ni mutágeno en una batería de ensayos in vitro o in vivo, incluidos los ensayos de mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana, y de micronúcleos de ratón.

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

Luego de la administración de una dosis oral única de 30 mg/kg de boceprevir marcado con C¹⁴, el radiocarbono derivado del fármaco se transfirió a la leche de la cría de rata lactante de 12 días posparto. Las concentraciones sistémicas máximas del radiocarbono derivado del fármaco en la cría lactante fueron más de 100 veces menores que en las madres. Se prevé que la exposición a materiales derivados del fármaco en bebés humanos lactantes es inferior a 1% de la dosis.

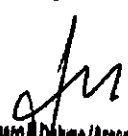
En ratas, boceprevir indujo efectos reversibles en la fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra con un Nivel Sin Efecto (NEL) de 75 mg/kg. A dicha dosis, el múltiplo de exposición rata-ser humano es 1,3 veces mayor que la exposición sistémica en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada de 800 mg tres veces por día. También se observó menor fertilidad en ratas macho, muy probablemente como consecuencia de degeneración testicular (la cual incluyó vacuolación de células de Sertoli, atrofia del epitelio de los túbulos seminíferos, desechos celulares epididimales, hipospermia del epidídimo, degeneración de espermátides, testículos blandos, y disminución en los recuentos espermáticos y la motilidad), con indicios de reversibilidad parcial y un NEL de 15 mg/kg (lo cual representa un múltiplo de exposición rata-ser humano menor a una vez la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día). En ratas juveniles, la edad promedio para lograr la separación balanoprepucial resultó mínimamente más alta en comparación con el grupo control (46,1 comparado con 44,4 días). Tal hallazgo también se asoció con hallazgos testiculares/ del epidídimo similares a los observados en ratas adultas, e incluyeron menores pesos promedio del epidídimo y los testículos. EL NEL para dichos hallazgos representa un múltiplo de exposición rata-ser humano de menos de 1 vez la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día. En ratones o monos no se observó degeneración testicular, por lo tanto se considera un evento específico para la especie en las ratas. En forma adicional, el monitoreo clínico del marcador subrogado inhibina-B, como así también el análisis del semen, no reveló ningún indicio de que tales hallazgos sean clínicamente relevantes en pacientes humanos.

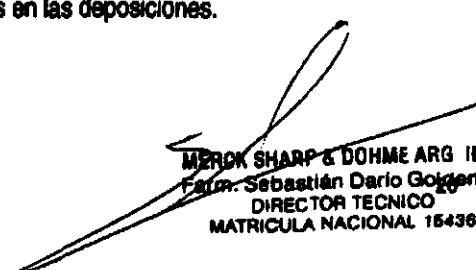
En ratas juveniles, boceprevir indujo hiperplasia reversible de las células foliculares de la glándula tiroidea, y pesos hepáticos mayores, con un NEL que representa un múltiplo de exposición rata-humano de menos de 1 vez la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día. Dado que en ninguno de los estudios en ratas, ratones, o monos adultos se observó hiperplasia de la glándula tiroidea relacionada con boceprevir, tales cambios se consideran específicos de la edad y la especie para las ratas juveniles, y no un alerta de seguridad para los seres humanos. Se incluyeron pruebas de la función tiroidea en los estudios clínicos de boceprevir, sin indicios de cambios tiroideos relacionados con dicho fármaco.

Toxicidad aguda

Boceprevir posee un bajo orden de toxicidad a dosis únicas orales. No se observaron efectos adversos en ratas a dosis de 2.000 mg/kg en hembras, y de 1.000 mg/kg en machos. En monos, no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 250 mg/kg, y sólo signos clínicos menores de emesis y hallazgos anómalos en las deposiciones a 500 y 1000 mg/kg. No se observaron efectos adversos en perros a una dosis de 100 mg/kg, y los únicos hallazgos observados a la dosis más alta analizada de 200 mg/kg fueron emesis y hallazgos anómalos en las deposiciones.

Toxicidad crónica


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG INC.
Fabr. Sebastián Darío Golzentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Los hallazgos de toxicología no clínica relacionados con boceprevir tendieron a ser de naturaleza relacionada con la dosis, y/o específicos para la especie, y a tener lugar a exposiciones levemente mayores o similares a la dosis terapéutica clínica. Los blancos identificados en estudios no clínicos fueron la vesícula, el hígado, el tracto reproductor, y el parámetro de coagulación de tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), y principalmente se observaron en roedores. Ninguno de dichos hallazgos no clínicos fueron identificados clínicamente.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratones se observó decoloración de la vesícula sin correlación histopatológica, inflamación, evidencias de masas o nódulos, impacto a la integridad de la vesícula a largo plazo, ni tumores en la vesícula. En estudios de menor duración realizados en ratones (a dosis y exposiciones mayores), y en monos, no se observó decoloración de la vesícula. El NEL para tal hallazgo representa un múltiplo de exposición ratón-ser humano de menos de 1 vez la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día. No hubo ningún evento adverso clínico relacionado con boceprevir que sugiriera un deterioro de la función vesicular.

Los hallazgos de toxicología no clínica relacionados con el hígado consistieron en infiltrados de neutrófilos focales (ratones), necrosis de hepatocitos individuales (ratones), acumulación de pigmento en macrófagos hepáticos (ratones), y hepatocitos multinucleados (ratas macho). Con excepción de los hepatocitos multinucleados, todos los NELs de hallazgos relacionados con el hígado representan múltiplos de exposición ratón-ser humano o rata-ser humano similares o mayores que la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día. Las pruebas de la función hepática no revelaron ningún indicio de alerta clínico.

En monos, se observaron aumentos en el parámetro de coagulación APTT. No hubo ningún cambio en los demás parámetros de patología clínica que sugiriera hemorragia, ni indicios patológicos evidentes de hemorragia que indique un defecto en la hemostasia. El NEL para este hallazgo representa un múltiplo de exposición mono-ser humano inferior a 1 vez la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día. En la clínica se monitorearon los niveles de APTT y no se identificaron efectos clínicamente significativos.

REACCIONES ADVERSAS.

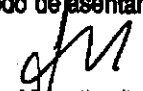
Las reacciones adversas al fármaco serias y de otro modo importantes siguientes se tratan en detalle en otra sección del prospecto: Anemia y neutropenia (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

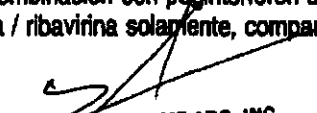
Las reacciones adversas informadas más comúnmente fueron similares en todos los grupos del estudio. Las reacciones adversas informadas más comúnmente (incidencia > 35%) cuya causa los investigadores consideraron relacionada con la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina en pacientes adultos en estudios clínicos fueron, fatiga, anemia, náuseas, cefalea, y disgeusia.

Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos pueden no reflejarse en las tasas observadas en la práctica, y no deben compararse con las tasas obtenidas en estudios clínicos de otro medicamento. La información de reacciones adversas al fármaco provenientes de estudios clínicos resulta útil para identificar los eventos adversos relacionados con el medicamento y para obtener tasas aproximadas.

La seguridad de la combinación de VICTRELIS 800 mg tres veces por día con peginterferon alfa / ribavirina se evaluó en 2.096 pacientes con hepatitis C crónica en un estudio abierto, Fase 2, y en dos estudios Fase 3, randomizados, doble cegros, controlados con placebo. El estudio Fase 2, SPRINT-1 (P03523) evaluó el uso de VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa / ribavirina con o sin un período de asentamiento de cuatro semanas con peginterferon alfa / ribavirina comparado con peginterferon alfa / ribavirina solo en pacientes sin tratar previamente. Los estudios Fase 3, SPRINT-2 (P05216 - sujetos no tratados previamente) y RESPOND-2 (P05101 - sujetos que habían fracasado con un tratamiento previo) evaluaron el uso de VICTRELIS 800 mg tres veces por día en combinación con peginterferon alfa / ribavirina con un período de asentamiento de cuatro semanas con peginterferon alfa / ribavirina solamente, comparado


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldent
DIR. OR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

con peginterferon alfa / ribavirina solo (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS). La población estudiada tenía una media de edades de 49 años (2% de los sujetos eran mayores de 65 años), 61% eran hombres, 82% blancos y 15% negros, y 7% de la población presentaba cirrosis (basándose en la histología hepática). En los estudios tomados en conjunto, la exposición media fue de 201 días en pacientes que recibieron VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa / ribavirina, y 198 días en pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solamente.

Durante el período de asentamiento de cuatro semanas con peginterferon alfa / ribavirina solo, 2% (28/1263) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS, sufrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción definitiva del tratamiento. Durante todo el transcurso del tratamiento, la proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento por reacciones adversas fue de 13% para quienes recibían la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, y de 12% para los sujetos que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solo. Los eventos cuyo resultado fue la interrupción definitiva del tratamiento fueron similares a los observados en estudios previos con peginterferon alfa / ribavirina. Sólo anemia y fatiga se informaron como eventos conducentes a interrupción definitiva del tratamiento en > 1% de los sujetos en cualquier grupo.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a modificaciones en la dosis de cualquiera de los medicamentos (principalmente de peginterferon alfa / ribavirina) en 39% de los pacientes que recibían la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, en comparación con 24% de los pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solo. El motivo más común de reducción de la dosis fue anemia, evento que se produjo con mayor frecuencia en los pacientes que recibían la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, que en los sujetos que recibían peginterferon alfa / ribavirina solo.

Los investigadores consideraron a las reacciones adversas como causalmente relacionadas con la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina. En la Tabla 6 se detallan por clase de órganos del sistema las reacciones adversas informadas en $\geq 4\%$ de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, e informadas a una tasa mayor que con peginterferon alfa / ribavirina solo en los estudios SPRINT-1, SPRINT-2, y RESPOND-2.

Tabla 6: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento informadas en $\geq 4\%$ de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, y a una tasa mayor que con peginterferon alfa / ribavirina solo^{a,b}

Reacciones Adversas	Sin tratar previamente (SPRINT-1 y SPRINT-2)		Fracasos previos del tratamiento (RESPOND-2)	
	Pacientes que informaron reacciones adversas		Pacientes que informaron reacciones adversas	
Clase de órganos del sistema del organismo	BOC/PegIFN α 2b/ RBV n= 1225 (%)	PegIFN α 2b/ RBV n= 467 (%)	BOC/PegIFN α 2b/ RBV n= 323 (%)	PegIFN α 2b/ RBV n= 80 (%)
Exposición media (días)	197	216	253	104
Trastornos del sistema linfático y hemático				
Anemia	50	30	45	20
Leucopenia	9	8	5	1
Neutropenia	25	19	14	10
Trombocitopenia	4	1	3	0
Reacciones Adversas	Sin tratar previamente (SPRINT-1 y SPRINT-2)		Fracasos previos del tratamiento (RESPOND-2)	
	Pacientes que informaron reacciones adversas		Pacientes que informaron reacciones adversas	

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
ApoDERADO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Clase de órganos del sistema del organismo	BOC/PegIFNo2b/ RBV n= 1225 (%)	PegIFNo2b/ RBV n= 467 (%)	BOC/PegIFNo2b/ RBV n= 323 (%)	PegIFNo2b/ RBV n= 80 (%)
Trastornos oculares				
Visión borrosa	7	5	2	1
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	5	4	3	9
Dolor abdominal superior	7	7	6	3
Constipación	6	5	8	5
Diarrea	23	19	23	15
Boca seca	10	9	14	9
Disgeusia	35	16	44	11
Dispepsia	7	7	6	5
Reflujo gastroesofágico	5	2	5	0
Náuseas	45	40	41	38
Estomatitis	4	3	4	3
Vómitos	19	12	13	8
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración				
Astenia	15	18	21	16
Escalofríos	33	29	33	30
Fatiga	58	58	55	50
Dolor	10	8	7	4
Pirexia	32	32	28	21
Investigaciones				
Reducción de peso	11	12	11	9
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución del apetito	25	24	25	16
Trastornos de la musculatura esquelética y el tejido conjuntivo				
Artralgia	18	17	21	14
Lumbalgia	6	6	6	4
Espasmos musculares	3	3	4	3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	18	14	16	10
Cefalea	45	42	40	48
Deterioro de la memoria	4	5	5	4
Parestesia	4	2	3	1
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	13	12	12	6
Depresión	23	22	16	15
Insomnio	33	33	29	20
Irritabilidad	22	23	21	13
Alteración del ánimo	4	3	2	3
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos	18	22	23	16
Disnea	27	23	33	21
Epistaxis	3	2	5	3
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul 23
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

612

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Alopecia	27	27	22	16
Piel seca	17	18	22	8
Prurito	24	25	21	18
Rash	18	20	16	5
Rash maculo papular	4	3	3	0
Rash papular	5	3	1	0

BOC = boceprevir; PegIFN α 2b = peginterferon alfa-2b; RBV = ribavirina

a Como VICTRELIS se receta junto con PegIFN α /RBV, sírvase consultar las Monografías del Producto para PegIFN α /RBV para obtener información adicional

b Las reacciones en el sitio de la inyección no se incluyeron, ya que VICTRELIS se administra por vía oral

Reacciones adversas serias al fármaco

Se informaron eventos adversos serios en 11% de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, y en 8% de los pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina.

En estos estudios clínicos hubo ocho muertes de pacientes que se produjeron durante el tratamiento o el seguimiento. Cuatro de ellas se produjeron en pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solo (4/ 547, 1%), y 4 muertes que tuvieron lugar en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina (4/1548, < 1%).

Anemia

El evento de anemia se observó en 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, comparado con 29% de los pacientes tratados con peginterferon alfa / ribavirina solamente. Con las intervenciones utilizadas para el manejo de la anemia en los estudios clínicos, la disminución adicional de hemoglobina fue en promedio aproximadamente 10 g/l cuando se adicionó VICTRELIS a peginterferon alfa / ribavirina. Las disminuciones promedio en los valores de hemoglobina desde el nivel basal fueron mayores en los pacientes tratados previamente comparado con quienes no habían recibido nunca un tratamiento previo.

Se produjeron modificaciones de la dosis (generalmente de peginterferon alfa / ribavirina) por anemia/ anemia hemolítica dos veces más a menudo en pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina (26%) comparado con peginterferon alfa / ribavirina solo (13%). La proporción de pacientes que interrumpieron definitivamente la medicación del estudio por anemia fue baja (1% en ambos grupos). La proporción de pacientes que recibieron una transfusión para el manejo de la anemia fue de 3% en pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS, comparado con < 1% de los pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solamente. Si bien no están aprobados para el tratamiento de la anemia asociada con la hepatitis C, en los estudios clínicos de Fase 2 y 3 se autorizó el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs, por sus siglas en inglés) para el manejo de la anemia, a discreción del investigador, reduciendo o no la dosis de ribavirina. La proporción de sujetos que recibieron un ESA fue de 43% en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS, comparado con 24% en el grupo de peginterferon alfa / ribavirina.

Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos ($\geq 1\%$ - < 4%)

Se enumeran las reacciones adversas informadas por $< 4\%$ y $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina, e informadas a una tasa mayor que en los grupos de peginterferon alfa / ribavirina en los estudios SPRINT-1, SPRINT-2, y RESPOND-2. La incidencia de la reacción adversa en pacientes no tratados previamente y en pacientes que fracasaron con un tratamiento previo que recibieron VICTRELIS y peginterferon alfa / ribavirina se informan entre paréntesis luego de cada reacción.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fam. Sebastián Darío Goldentyg
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Trastornos cardíacos: Taquicardia (1%, 1%).

Trastornos del oído y el laberinto: Tinnitus (3%, 2%)

Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo (3%, 2%)

Trastornos oculares: Exudados retinales (1%, 1%), y deterioro de la visión (2%, 1%)

Trastornos gastrointestinales: Malestar abdominal (3%, 2%), distensión abdominal (1%, 2%), malestar anorectal (1%, 1%), estomatitis aftosa (3%, 2%), queratitis (2%, 1%), flatulencia (2%, 2%), gingivitis (< 1%, 2%), glosodinia (2%, 2%), hemorroides (2%, 1%), ulceración bucal (2%, 2%), dolor oral (2%, 1%), ulceración de la lengua (1%, 2%), y trastornos dentales (1%, 3%).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho (2%, 1%), sensación de cambio de la temperatura corporal (< 1%, 1%), malestar (2%, 2%), y sequedad de la mucosa (1%, 2%).

Trastornos de infecciones e infestaciones: Celulitis (1%, 1%), herpes simplex (2%, 2%), gripe (1%, 1%), infección fúngica bucal (2%, 3%), sinusitis (2%, 1%), e infección del tracto urinario (1%, 1%).

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación (1%, 1%), e hipertrigliceridemia (1%, 1%).

Trastornos de la musculatura esquelética y del tejido conjuntivo: Dolor de cuello (1%, 2%).

Trastornos del sistema nervioso: Amnesia (1%, < 1%), hipoestesia (2%, 1%), parosmia (1%, 3%), y síncope (1%, 2%).

Trastornos psiquiátricos: Labilidad afectiva (3%, 2%), agresión (1%, 1%), ira (1%, 2%), estado de confusión (1%, < 1%), trastornos de la libido (2%, 2%), e ideación suicida (1%, 1%).

Trastornos renales y urinarios: Polaquiuria (2%, 1%).

Trastornos del sistema reproductor y de mamas: Disfunción eréctil (1%, 1%).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Garganta seca (1%, 1%), dolor orofaríngeo (3%, 2%), congestión del tracto respiratorio (1%, 2%), congestión de senos nasales (1%, 3%), y respiración sibilante (1%, 1%).

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Dermatitis (2%, 3%), eczema (3%, 2%), edema periférico (2%, 2%), eritema (2%, 3%), rash eritematoso (3%, 1%), y lesión cutánea (1%, 1%).

Trastornos vasculares: Hipotensión (1%, 2%)

Reacciones adversas al fármaco menos comunes en estudios clínicos (< 1%)

Se enumeran las reacciones adversas informadas en < 1% de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa / ribavirina y que fueron informadas con una tasa mayor que con peginterferón alfa / ribavirina solo en los estudios SPRINT-1, SPRINT-2, y RESPOND-2.

Trastornos del sistema hemático y linfático: Diatesis hemorrágica, hemólisis, linfadenopatía, y linfopenia.

Trastornos cardíacos: Infarto agudo de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, trastornos cardiovasculares, enfermedad de las coronarias, palpitaciones, efusión pericárdica, y pericarditis.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Trastornos auditivos y del laberinto: Sordera, malestar auditivo, y deterioro auditivo.

Trastorno endocrino: Bocio

Trastornos oculares: Sensación anómala en la vista, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, dolor ocular, prurito ocular, inflamación ocular, edema de párpados, aumento de la lacrimación, hiperemia ocular, papiledema, fotofobia, isquemia retinal, y retinopatía.

Trastornos gastrointestinales: Prurito anal, colitis, labios secos, disfagia, materia fecal descolorida, movimientos intestinales frecuentes, gastritis, sangrado gingival, dolor gingival, glositis, dolor abdominal bajo, odinofagia, insuficiencia pancreática, pancreatitis, proctalgia, hemorragia rectal, hipersecreción salival, sensibilidad dental, y decoloración de la lengua.

Trastornos hepatobiliares: Colecistitis.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Malestar en el pecho, cicatrización deteriorada, y dolor de pecho no cardíaco.

Trastornos del sistema inmunológico: Sarcoidosis y porfiria no aguda.

Trastornos por infecciones o infestaciones: Infección del oído, epiglottitis, infección fúngica en la piel, gastroenteritis, onicomicosis, otitis media, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, e infección de la piel.

Investigaciones: Sopro cardíaco.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Trastornos del apetito, diabetes mellitus, gota, hipercalcemia, e hipocalcemia.

Trastornos de la musculatura esquelética y del tejido conjuntivo: Artritis, dolor óseo, inflamación articular, debilidad muscular, dolor de pecho músculoesquelético, y dolor en la musculatura esquelética.

Neoplasmas benignos, malignos y sin especificar (incluye quistes y pólipos): Neoplasma tiroideo.

Trastornos del sistema nervioso: Isquemia cerebral, encefalopatía, hiperestesia, deterioro mental, neuralgia, neuropatía periférica, y presíncope.

Trastornos psiquiátricos: Comportamiento anómalo, agitación, apatía, alucinaciones auditivas, trastorno bipolar, suicidio consumado, ideación suicida, cambios del estado mental, ataque de pánico, paranoia, descompensación psiquiátrica, inquietud, intento suicida, y alucinaciones visuales.

Trastornos renales y urinarios: Disuria y nocturia.

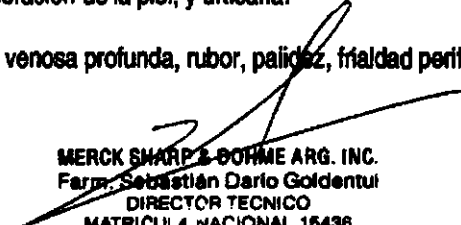
Trastornos del sistema reproductor y de mamas: Amenorrea y aspermia.

Trastornos respiratorios, torácicos, y del mediastino: Disfonia, aumento de la secreción en vías respiratorias superiores, ampolado orofaríngeo, ortopnea, fibrosis pleural, dolor pleurítico, embolismo pulmonar, y falla respiratoria.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: Reacción de fotosensibilidad, ulceración de la piel, y urticaria.

Trastornos vasculares: Fluctuaciones de la presión arterial, trombosis venosa profunda, rubor, palidez, frialdad periférica, y trombosis venosa.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**
Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica

En la Tabla 7 se describen los cambios en valores de laboratorio seleccionados durante el tratamiento de pacientes adultos con la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina. Las disminuciones en el nivel de hemoglobina pueden exigir una disminución de la dosis o la interrupción de ribavirina (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tabla 7: Parámetros hematológicos seleccionados

Parámetros hematológicos	Sin tratar previamente (SPRINT-1 y SPRINT-2)		Fracasos previos del tratamiento (RESPOND-2)	
	Pacientes que informaron parámetros hematológicos seleccionados		Pacientes que informaron parámetros hematológicos seleccionados	
	BOC/PegIFN α 2b/ RBV n= 1225 (%)	PegIFN α 2b/ RBV n= 467 (%)	BOC/PegIFN α 2b/ RBV n= 323 (%)	PegIFN α 2b/ RBV n= 80 (%)
Hemoglobina (g/dl)				
< 100	49	29	49	25
< 85	6	3	10	1
Plaquetas (x 10⁹/l)				
< 50	3	1	4	0
< 25	< 1	0	0	0
Neutrófilos (x 10⁹/l)				
< 0,75	31	18	26	13
< 0,5	8	4	7	4

BOC = boceprevir; PegIFN α 2b = peginterferon alfa 2b; RBV = ribavirina**Neutrófilos y plaquetas**

La proporción de pacientes con disminuciones en los recuentos de plaquetas y de neutrófilos fue mayor en los grupos que contenían VICTRELIS que en los que recibían peginterferon alfa / ribavirina solo. Siete por ciento de pacientes que recibían la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina tuvieron recuentos de neutrófilos de < 0,5 x 10⁹/litro, comparado con 4% de sujetos que recibían sólo peginterferon alfa / ribavirina. Tres por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa / ribavirina presentaron recuentos plaquetarios de < 50 x 10⁹/litro, comparado con 1% de los pacientes que recibieron sólo peginterferon alfa / ribavirina (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológicas, Neutropenia y REACCIONES ADVERSAS, Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica).

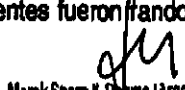
ESTUDIOS CLÍNICOS

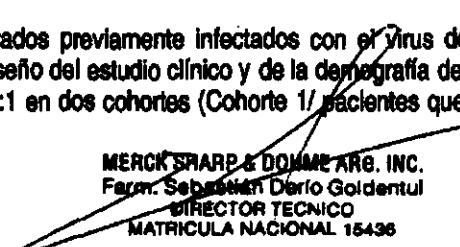
La eficacia de VICTRELIS como tratamiento para la infección por hepatitis C crónica (genotipo 1) se evaluó en estudios clínicos Fase 3 en aproximadamente 1.500 sujetos adultos no tratados previamente (SPRINT-2), o que habían fracasado con un tratamiento previo (RESPOND-2).

Pacientes no tratados previamente (SPRINT-2)

Demografía, características de la enfermedad, y diseño del estudio

El estudio SPRINT-2 (P05216) se llevó a cabo en pacientes no tratados previamente infectados con el virus de la hepatitis C de genotipo 1. En la Tabla 8 se muestra un resumen del diseño del estudio clínico y de la demografía de los pacientes. Los pacientes fueron randomizados según una relación 1:1:1 en dos cohortes (Cohorte 1/ pacientes que no


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

fueran de raza negra, y Cohorte 2/ pacientes de raza negra) y estratificados por genotipo del HCV (1a o 1b), y por carga viral del ARN del HCV (≤ 400.000 UI/ml vs. > 400.000 UI/ml).

Tabla 8: Estudio P05216 (SPRINT-2) - Resumen del diseño del estudio para las cohortes 1 + 2 (todos los pacientes)

Diseño del estudio	Posología y vía de administración	Régimen de tratamiento ^a	Duración total (semanas)	Cantidad de pacientes	Sexo M/F Raza B/N/O Media de edades (años) (rango)
Fase 3, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, y multicéntrico	BOC- 800 mg tres veces por día, PO PegIFN α 2b - 1,5 μ g/kg/semana SC RBV- 600 a 1.400 mg/día BID (posología basada en el peso), PO	Control Asentamiento c/ PegIFN α 2b/RBV-4 + (Pbo/ PegIFN α 2b/ RBV-44)	Pbo-44 PegIFN α 2b/ RBV-48	363	206/157 296/52/15 48,6 (18-75)
		RGT Asentamiento c/ PegIFN α 2b/ RBV-4 + (BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-24) ^b O (BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-24/ PegIFN α 2b/ RBV-20) ^c	BOC-24 PegIFN α 2b/RBV-28 O BOC-24 PegIFN α 2b/RBV-48	368	229/139 304/52/12 49,8 (21-76)
		No RGT Asentamiento c/ PegIFN α 2b/ RBV-4 + (BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-44)	BOC-44 PegIFN α 2b/RBV-48	366	221/145 295/55/16 48,9 (21-67)

BOC = Boceprevir; PegIFN α 2b = peginterferon alfa-2b; RBV = ribavirina; Pbo = Placebo

BID = dos veces por día; PO = por vía oral; SC = por vía subcutánea

RGT = Tratamiento guiado por la respuesta (sobre la base de los resultados de la semana 8 de tratamiento)

Raza B/ N/ O = Blanca/ Negra/ Otra

^a La cantidad indica la cantidad de semanas de tratamiento.

^b Pacientes que responden en forma temprana (nivel de ARN del HCV indetectable desde la semana 8 de tratamiento hasta la semana 24 de tratamiento)

^c Pacientes que responden en forma tardía (nivel de ARN del HCV detectable a la semana 8 de tratamiento o después, e indetectable a la semana 24 de tratamiento).

Ley de futilidad: Todos los pacientes con niveles detectables de ARN del HCV en plasma a la semana 24 de tratamiento suspendieron definitivamente el tratamiento.

Tabla 9: Características basales de los pacientes no tratados previamente con hepatitis C crónica de genotipo 1 (SPRINT-2) en la Cohorte 1 más la Cohorte 2 (todos los pacientes)

	BOC/ Pego2b/ RBV	BOC/ Pego2b/ RBV-48	Pego2b/ RBV-48
--	------------------	---------------------	----------------

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Barrio Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

	(RGT) n = 368	n = 366	n = 363
ARN del HCV promedio en plasma (Log ₁₀ copias/ml)	6,52	6,53	6,54
Carga viral (UI/ml)			
≤ 400.000	9%	7%	7%
> 400.000	91%	93%	93%
Subtipo de HCV (Trugene) ^a			
1 (subtipo desconocido)	15%	13%	17%
1a	49%	51%	49%
1b	36%	36%	35%
Puntaje de fibrosis METAVIR ^b			
F0/1/2	87%	86%	90%
F3/4	9%	11%	7%
Faltante	4%	3%	3%
Recuento plaquetario basal (10 ⁹ /litro)%			
< 150	9%	10%	7%
≥ 150	91%	90%	93%
ALT basal, %			
Normal	20%	23%	26%
Elevado	80%	77%	74%
Esteatosis basal ^c %			
0/1/2	94%	97%	96%
3	2%	1%	1%
Faltante	4%	3%	3%

- ^a En la estratificación de sujetos se empleó el subtipo del HCV determinado según el ensayo TRUGENE HCV 5NC.
- ^b La histología hepática se basó en la interpretación del patólogo centralizado. F0 = sin fibrosis, F1 = fibrosis portal, sin septos, F2 = pocos septos, F3 = septos numerosos sin cirrosis (fibrosis en puente), F4 = cirrosis (fibrosis avanzada)
- ^c La histología hepática se basó en la interpretación del patólogo centralizado del porcentaje de células que contenían lípidos. Puntaje 0 = 0%, puntaje 1 = > 0%, y ≤ 5%, puntaje 2 = > 5% y ≤ 32%, puntaje 3 = > 32% y ≤ 66%.

Dos por ciento de los pacientes no tratados previamente utilizaban estatinas o se encontraban bajo tratamiento de sustitución de opiáceos.

Resultados del estudio

El agregado de boceprevir a PegIFNo2b/ RBV aumentó significativamente las tasas de respuesta virológica sostenida respecto a PegIFNo2b/RBV solos en la cohorte de combinación (63% a 66% en los grupos que contenían boceprevir vs. 38% PegIFNo2b/RBV-48 del control) para pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de cualquiera de las medicaciones del estudio (población del Grupo del Análisis Completo), y disminuyó la duración del tratamiento a 28 semanas para los pacientes que respondieron en forma temprana (consulte la Tabla 10). En general, estas tasas de respuesta virológica sostenida fueron aproximadamente dos veces más altas en los pacientes que recibieron la combinación de boceprevir con PegIFNo2b/ RBV en comparación con el grupo control. Las tasas de respuesta virológica sostenida para la población negra que recibió la combinación de boceprevir con PegIFNo2b/ RBV fueron 42% a 53%. Dichas tasas son aproximadamente dos veces más altas que la tasa de respuesta virológica sostenida para el control con PegIFNo2b/ RBV-48 (23%) (consulte la Tabla 10). Un análisis secundario de los sujetos que recibieron al

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Firm. Sebastián Darío Goldentui 29
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

menos una dosis de boceprevir o de placebo después del asentamiento de cuatro semanas con PegIFN α 2b/ RBV (población de Intención de Tratamiento modificada) demostró tasas de respuesta virológica sostenida en la cohorte del tratamiento combinado de 67% a 68% en los grupos que contenían boceprevir vs. 40% en el control con PegIFN α 2b/ RBV-48.

Tabla 10: Tasas de respuesta virológica sostenida, fin del tratamiento, recidiva, y discontinuación en pacientes no tratados previamente (SPRINT-2)

	FAS ^a		
	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV (RGT)	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48	PegIFN α 2b/ RBV- 48 (Control)
SVR ^c	63,3%	66,1%	37,7%
Valor P ^d	< 0,0001	< 0,0001	
Δ SVR	25,6	28,4	
IC al 95% para Δ SVR	(18,6; 32,6)	(21,4; 35,3)	
EOT ^e (ARN del HCV indetectable)	70,9%	75,7%	52,6%
Recidiva	9,3%	9,1%	22,2%
Interrupción definitiva del tratamiento			
Durante el período de asentamiento	5%	3%	5%
Después del agregado de BOC/ placebo	35%	39%	54%
Interrupción definitiva por eventos adversos después del agregado de BOC/ placebo	10%	14%	12%
Fracaso del tratamiento después de agregar BOC/ placebo	16%	13%	34%
Tratamiento completado	62%	59%	44%
Seguimiento completado	98%	98%	86%
Muertes	< 1%	< 1%	1%
SVR ^c	66,8%	68,5%	40,2%
Valor P ^d	< 0,0001	< 0,0001	
Δ SVR	26,6	28,3	
IC al 95% para Δ SVR	(19,1; 34,1)	(20,8; 35,8)	
EOT ^e (ARN del HCV indetectable)	74,4%	77,5%	56,6%
Recidiva	9,1%	7,8%	22,8%
Interrupción definitiva del tratamiento			
Durante el período de asentamiento	4%	4%	5%
Después del agregado de BOC/ placebo	32%	36%	50%
Interrupción definitiva por eventos adversos después del agregado de BOC/ placebo	10%	14%	12%
Fracaso del tratamiento después de agregar BOC/ placebo	14%	11%	31%
Tratamiento completado	65%	81%	48%
Seguimiento completado	97%	98%	86%
Muertes	< 1%	< 1%	1%
SVR ^c	42,3%	52,7%	23,1%

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 18436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**


Valor P ^a	0,0440	0,0035	
ΔSVR	19,2	29,7	
IC al 95% para ΔSVR	(1,6; 36,9)	(12,2; 47,1)	
EOT* (ARN del HCV indetectable)	50,0%	65,5%	28,8%
Recidiva	12,0%	17,1%	14,3%
Interrupción definitiva del tratamiento			
Durante el período de asentamiento	10%	0%	10%
Después del agregado de BOC/ placebo	49%	55%	77%
Interrupción definitiva por eventos adversos			
después del agregado de BOC/ placebo	13%	16%	15%
Fracaso del tratamiento después de agregar BOC/ placebo	28%	25%	53%
Tratamiento completado	46%	45%	21%
Seguimiento completado	100%	98%	86%
Muertes	0%	0%	0%

- La tasa de recidiva fue la proporción de pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV al Fin del Tratamiento (EOT), y niveles detectables del ARN del HCV al Fin del Seguimiento (EOF) en pacientes con niveles indetectables en el EOT, y sin datos faltantes en el EOF.
- El Grupo del Análisis Completo (FAS) consistió en todos los pacientes randomizados (n = 1.097) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicación del estudio (PegIFNα2b, RBV, o BOC).
- SVR: El último valor disponible en el período a la FW 24 o con posterioridad a la misma. Si no existe tal valor, se transporta el valor de la FW 12.
- Empleando la prueba de chi cuadrada de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada por factores de estratificación basales: carga viral (> 400.000 vs. < = 400.000 UI/ml) y genotipo (1a vs. 1b).
- Pacientes que respondieron al Fin del Tratamiento.

Respuesta virológica sostenida basada en la respuesta del asentamiento

Durante los estudios clínicos, la fase de asentamiento durante la cual se administró PegIFNα2b/RBV durante cuatro semanas permitió evaluar la sensibilidad a Interferón de los pacientes inmediatamente antes de agregar boceprevir.

La sensibilidad a interferón (definida como una declinación $\geq 1\text{-log}_{10}$ en la carga viral a la semana de tratamiento 4) resultó predictora de respuesta virológica sostenida. Los pacientes tratados con boceprevir que demostraron sensibilidad a interferón a la semana de tratamiento 4 lograron tasas de respuesta virológica sostenida de 81% (203/252) en el grupo BOC-RGT, y 79% (200/254) en el grupo BOC-PR48, comparado con 52% (134/260) en pacientes tratados con el estándar de atención médica. Los pacientes tratados con boceprevir con una declinación $< 1\text{-log}_{10}$ en la carga viral a la semana de tratamiento 4 (sensibilidad deficiente a boceprevir) lograron tasas de respuesta virológica sostenida de 28% (27/97) en el grupo BOC-RGT, y de 38% (36/95) en el grupo BOC-PR48, en comparación con 4% (3/83) en pacientes tratados con el estándar de atención médica.

Respuesta virológica sostenida basada en los resultados del ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento

El Tratamiento Guiado por la Respuesta basado en la respuesta a la semana 8 de tratamiento resulta igualmente efectivo como agregar BOC al régimen del estándar de atención médica a la semana 48. Cincuenta y siete por ciento (208/ 368) de los pacientes en el grupo BOC-RGT tuvieron niveles indetectables de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento (pacientes que respondieron en forma temprana). Luego de tener en cuenta las interrupciones definitivas del tratamiento, 44% (162/368) de los pacientes alcanzaron la semana de tratamiento 24, y se les asignó un tratamiento corto (28 semanas) con boceprevir en combinación con PegIFNα2b/RBV en el grupo BOC-RGT. Dichos pacientes que respondieron tempranamente a BOC-RGT demostraron tasas de respuesta virológica sostenida similares (156/162 o 96%) luego de 28 semanas de tratamiento, en comparación con la población equiparada en el grupo BOC/PegIFNα2b/RBV-48 (por ejemplo, aquellos pacientes en el grupo BOC/PegIFNα2b/RBV-48 que también tenían

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Perone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 31
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

niveles indetectables de ARN del HCV desde la semana 8 de tratamiento a la semana 24 de tratamiento inclusive) (155/161, o 96%) (vea la Tabla 11).

Tabla 11: Tasas de respuesta virológica sostenida, fin del tratamiento y tasas de recidiva en los grupos experimentales con niveles indetectables y detectables del ARN del HCV desde la semana 8 de tratamiento a la semana 24 de tratamiento inclusive en pacientes no tratados previamente en la cohorte combinada

	FAS ^a			
	Nivel indetectable de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento ^b (pacientes con respuesta temprana)		Nivel detectable de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento ^b (pacientes con respuesta tardía)	
	BOC-RGT ^c	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48	BOC-RGT ^c	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48
SVR ^d % (n/N)	96 (156/162)	96 (155/161)	72 (59/82)	75 (55/73)
EOT (nivel indetectable de ARN del HCV) % (n/N)	100 (162/162)	99 (159/161)	80 (66/82)	90 (66/73)
Recidiva ^e % (n/N)	3 (5/161)	1 (2/157)	11 (7/66)	14 (9/64)

- a: El Grupo del Análisis Completo (FAS) consistió en todos los pacientes randomizados (n = 1.097) que recibieron al menos una dosis de cualquiera de las medicaciones del estudio (PegIFN α 2b, RBV, o BOC).
- b: Según el diseño del estudio, los pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento y en todos los análisis posteriores hasta la semana 24 de tratamiento inclusive finalizaron el tratamiento en la semana 28 de tratamiento (la asignación de la duración del tratamiento fue por un Sistema de Respuesta de Voz Interactivo (IVRS)).
- c: Boceprevir-RGT - Los pacientes recibieron PegIFN α 2b/RBV durante 4 semanas, luego BOC 800 mg tres veces por día + PegIFN α 2b/ RBV tal como sigue: BOC 800 mg tres veces por día + PegIFN α 2b/ RBV durante 24 semanas (pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento (con respuesta temprana) y en todos los análisis posteriores hasta la semana 24 de tratamiento inclusive) o BOC 800 mg tres veces por día + PegIFN α 2b/ RBV durante 24 semanas seguido por placebo + PegIFN α 2b/ RBV durante 20 semanas (pacientes con niveles detectables de ARN del HCV desde la semana 8 de tratamiento a la semana 24 de tratamiento, pero que alcanzaron niveles indetectables de ARN del HCV a la semana 24 de tratamiento).
- d: Respuesta Viroológica Sostenida: El último valor disponible en el período a la FW 24 y después. Si no existía tal valor, se transportaba el valor de la FW 12.
- e: La tasa de recidiva fue la proporción de pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV a la visita de EOT, y con niveles detectables de ARN del HCV a la visita de EOF, en pacientes con niveles indetectables a la visita de EOT y sin datos faltantes a la EOF.

En forma similar, los sujetos en el grupo BOC-RGT con niveles detectables de ARN del HCV en cualquier ensayo desde la semana 6 de tratamiento hasta la semana 24 de tratamiento, pero que lograron niveles indetectables de ARN del HCV a la semana 24 de tratamiento (82/368, 22%), fueron considerados como pacientes que respondieron en forma tardía, y recibieron 4 semanas iniciales de PegIFN α 2b/ RBV, luego 24 semanas de BOC con PegIFN α 2b/ RBV, seguido por 20 semanas de PegIFN α 2b/ RBV solo en el grupo BOC-RGT. Estos pacientes con respuesta tardía a BOC-RGT, asignados al grupo BOC-RGT que recibieron 48 semanas de tratamiento también tuvieron tasas SVR (72%, 59/82) similares a las obtenidas por los sujetos equiparados en el grupo BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48 (75%, 55/73) (consulte la Tabla 11). Estos datos respaldan el concepto que el tratamiento continuado con BOC además del estándar de atención médica, PegIFN α 2b/ RBV, después de la semana 28 de tratamiento (como se llevó a cabo en el grupo BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Narone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436


MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

48) no mejora las tasas de SVR en pacientes que responden en forma tardía que recibieron un total de 48 semanas de tratamiento con PegIFN α 2b/ RBV.

Respuesta virológica sostenida basada en factores basales

Las tasas de respuesta virológica sostenida en pacientes en el grupo BOC-RGT y en el grupo BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48, comparado con los pacientes que recibieron PegIFN α 2b/ RBV solamente, con los siguientes factores basales fueron las siguientes: Nivel basal de ARN del HCV > 400.000 UI/ml (62% (208/336), y 65% (220/341) vs. 34% (116/337), enfermedad hepática avanzada (F3/4) (41% (14/34), y 52% (22/42) vs. 38% (9/24)), cirróticos (F4) (31% (5/16) y 42% (10/24) vs. 46% (6/13)), genotipo 1a (59% (139/234), y 62% (147/237) vs. 34% (78/227), y genotipo 1b (71% (88/124) y 73% (85/117) vs. 40% (48/121)).

Entre los pacientes no tratados previamente con enfermedad hepática avanzada (F3/4), la tasa de respuesta virológica sostenida fue más alta en los pacientes que recibieron cuatro semanas de tratamiento con PegIFN α 2b/ RBV seguido por 44 semanas de BOC/ PegIFN α 2b/ RBV (52%) que en los pacientes que recibieron BOC-RGT (41%). Sin embargo, estas conclusiones se basaron en un tamaño de muestra pequeño de pacientes con fibrosis avanzada.

Fracasos de un tratamiento previo (RESPOND-2)
Demografía, características de la enfermedad, y diseño del estudio

El estudio RESPOND-2 (P05101) se llevó a cabo en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C de genotipo 1 que habían sido tratados previamente. En la Tabla 12 se muestra un resumen del diseño del estudio clínico y de la demografía de los pacientes. Los pacientes fueron randomizados según una relación 1:2:2, y estratificados sobre la base de la respuesta al régimen de tratamiento calificador previo (pacientes en recidiva vs. sin respuesta), y por subtipo del virus de la hepatitis C (1a vs. 1b).

Tabla 12: Estudio P05101 (RESPOND-2) - Resumen del diseño del estudio

Diseño del estudio	Posología y vía de administración	Régimen de tratamiento ^a	Duración total (semanas)	Cantidad de pacientes	Sexo M/F Raza B/N/O Media de edades (años) (rango)
Fase 3, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, y multicéntrico	BOC- 800 mg tres veces por día, PO PegIFN α 2b - 1,5 μ g/kg/semana, SC RBV- 600 a 1.400 mg/día BID (posología basada en el	Control Asentamiento c/ PegIFN α 2b/RBV-4 + (Pbo/ PegIFN α 2b/ RBV-44)	Pbo-44 PegIFN α 2b/ RBV-48	80	58/22 67/12/1 52,9 (29-70)
		RGT Asentamiento c/ PegIFN α 2b/ RBV-4 + (BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-32) ^b	BOC-24 PegIFN α 2b/RBV -36	162	98/64 142/18/2 52,9 (29-74)
		O (BOC+ PegIFN α 2b/ RBV-32/ PegIFN α 2b/ RBV-12) ^c	O BOC-24 PegIFN α 2b/RBV -48		

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 16438

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

	peso), PO	No RGT Asentamiento c/ PegIFN α 2b/ RBV-4 + (BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-44	BOC-44 PegIFN α 2b/RBV -48	161	112/49 135/19/7 52,3 (26-74)
--	-----------	--	---	-----	---------------------------------------

BOC = Boceprevir; PegIFN α 2b = peginterferon alfa-2b; RBV = ribavirina; Pbo = Placebo

BID = dos veces por día; PO = por vía oral; SC = por vía subcutánea

RGT = Tratamiento guiado por la respuesta (sobre la base de los resultados de la semana 8 de tratamiento)

Raza B/ N/ O = Blanca/ Negra/ Otra

- * La cantidad indica la cantidad de semanas de tratamiento.
- * Pacientes que responden en forma temprana (nivel de ARN del HCV indetectable a la semana 8 de tratamiento)
- * Pacientes que responden en forma tardía (nivel de ARN del HCV detectable a la semana 8 de tratamiento, pero indetectable a la semana 12 de tratamiento).

Ley de futilidad: Todos los pacientes con niveles detectables de ARN del HCV en plasma a la semana 12 de tratamiento suspendieron definitivamente el tratamiento.

Tabla 13: Características basales de los pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 que fracasaron previamente al tratamiento (RESPOND-2)

	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV (RGT) n = 162	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV- 48 n = 161	PegIFN α 2b/ RBV-48 n = 80
ARN del HCV promedio en plasma (Log ₁₀ copias/ml)	6,63	6,69	6,52
Carga viral (UI/ml)			
≤ 400.000	4%	4%	8%
> 400.000	96%	96%	92%
Subtipo de HCV (Trugene®) ^a			
1 (subtipo desconocido)	8%	11%	8%
1a	46%	48%	48%
1b	46%	42%	45%
Puntaje de fibrosis METAVIR ^b			
F0/1/2	74%	72%	76%
F3/4	19%	20%	19%
Faltante	7%	8%	5%
Respuesta al régimen de calificación			
Pacientes que no respondieron	35%	36%	36%
Pacientes con recidiva	65%	64%	64%
Recuento plaquetario basal (10 ⁹ /litro)%			
< 150.000	13%	12%	13%
≥ 150.000	87%	88%	88%
ALT basal, %			
Normal	33%	29%	31%
Elevado	67%	71%	69%
PegIFN α utilizado en el régimen de calificación			

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Werone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
P. M. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PEGα2a	49%	42%	53%
PEGα2b	51%	58%	48%
Eteatosis basal* %			
0/1/2	87%	93%	93%
3	4%	1%	1%
4	0%	0%	1%
Faltante	8%	7%	5%

- ^a En la estratificación de sujetos se empleó el subtipo del HCV determinado según el ensayo TRUGENE HCV 5NC.
- ^b La histología hepática se basó en la interpretación del patólogo centralizado. F0 = sin fibrosis, F1 = fibrosis portal, sin septos, F2 = pocos septos, F3 = septos numerosos sin cirrosis (fibrosis en puente), F4 = cirrosis (fibrosis avanzada)
- ^c La histología hepática se basó en la interpretación del patólogo centralizado del porcentaje de células que contenían lípidos. Puntaje 0 = 0%, puntaje 1 = > 0%, y ≤ 5%, puntaje 2 = > 5% y ≤ 32%, puntaje 3 = > 32% y ≤ 66 %, puntaje 4 = > 66%.

Tres por ciento de los pacientes que fracasaron con un tratamiento previo utilizaron estatinas, y un por ciento seguía un tratamiento de sustitución de opiáceos.

Resultados del estudio

El agregado de boceprevir al tratamiento con PegIFNα2b/ RBV aumentó significativamente las tasas de respuesta virológica sostenida respecto al tratamiento con PegIFNα2b/RBV solo (59% a 66% en los grupos que contenían boceprevir vs. 21% PegIFNα2b/RBV-48 del control) para pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de cualquiera de las medicaciones del estudio (población del Grupo del Análisis Completo), y disminuyó la duración del tratamiento a 36 semanas para muchos de los pacientes que eran fracasos del tratamiento previo (consulte la Tabla 14). En general, estas tasas de respuesta virológica sostenida fueron aproximadamente tres veces más altas en los pacientes que recibieron la combinación de boceprevir con PegIFNα2b/ RBV en comparación con el grupo control. Un análisis secundario de los sujetos que recibieron al menos una dosis de boceprevir o de placebo después del asentamiento de cuatro semanas con PegIFNα2b/ RBV (población de Intención de Tratamiento modificada) demostró tasas de respuesta virológica sostenida de 61% a 67% en los grupos que contenían boceprevir vs. 22% en el control con PegIFNα2b/ RBV-48.

Tabla 14: Tasas de respuesta virológica sostenida, fin del tratamiento, y recidiva^a para los pacientes que eran fracasos del tratamiento previo

	FAS ^b		
	BOC/ PegIFNα2b/ RBV (RGT) n = 162	BOC/ PegIFNα2b/ RBV-48 n = 161	PegIFNα2b/ RBV- 48 (Control) n = 80
SVR ^c	58,6%	66,5%	21,3%
Valor P ^d	< 0,0001	< 0,0001	
ΔSVR	37,4	45,2	
IC al 95% para ΔSVR	(25,7; 49,1)	(33,7; 56,8)	
EOT ^e (ARN del HCV indetectable)	70,4%	77,0%	31,3%
Recidiva	15,3%	11,6%	32,0%
Interrupción definitiva del tratamiento			
Durante el período de asentamiento	4%	1%	3%
Después del agregado de BOC/ placebo	33%	34%	71%

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Firm. Sebastián Dario Goldentul³⁵
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Interrupción definitiva por eventos adversos después del agregado de BOC/ placebo	6%	12%	1%
Fracaso del tratamiento después de agregar BOC/ placebo	23%	18%	63%
Tratamiento completado	64%	65%	29%
Seguimiento completado	97%	96%	97%
Muertes	< 1%	0	0

- a: La tasa de recidiva fue la proporción de pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV al Fin del Tratamiento (EOT), y niveles detectables del ARN del HCV al Fin del Seguimiento (EOF) en pacientes con niveles indetectables en la visita de EOT, y sin datos faltantes en la visita de EOF.
- b: El Grupo del Análisis Completo (FAS) consistió en todos los pacientes randomizados ($n = 403$) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicación del estudio (PegIFN α 2b, RBV, o BOC).
- c: Respuesta virológica sostenida: El último valor disponible en el período a la FW 24 o con posterioridad a la misma. Si no existía tal valor, se transportó el valor de la FW 12.
- d: Empleando la prueba de χ^2 cuadrada de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada por factores de estratificación basales: estado de respuesta previo (alguno negativo vs. nunca negativo) y genotipo (1a vs. 1b).

Respuesta virológica sostenida basada en la respuesta previa al tratamiento y en la respuesta al período de asentamiento

El logro de respuesta virológica sostenida se asoció con respuesta del paciente al tratamiento con PegIFN α 2b/ RBV, ya sea que estuviera definida por clasificación de la respuesta al tratamiento previo, o por una disminución en el nivel de ARN del HCV a la semana 4 de tratamiento (consulte la Tabla 15). La respuesta a la semana 4 de tratamiento constituyó un predictor más potente de la respuesta virológica sostenida en comparación a la respuesta a un tratamiento previo, y permitió determinar la sensibilidad del paciente en tratamiento con interferón.

Tabla 15: Tasas de respuesta virológica sostenida, fin del tratamiento, y recidivas para pacientes que eran fracasos de un tratamiento previo, según la respuesta al tratamiento previo y la respuesta al asentamiento (FAS^b)

	Respuesta al tratamiento previo		Respuesta al asentamiento* (TW4) Reducción logarítmica del ARN del HCV	
	Pacientes que no respondieron previamente ^c	Pacientes con recidiva previa ^d	disminución < 1-log ₁₀	disminución ≥ 1 -log ₁₀
SVR ^e % (n/N)	7 (2/29)	29 (15/51)	0 (0/12)	25 (17/67)
Recidiva ^a % (n/N)	33 (1/3)	32 (7/22)	0 (0/0)	32 (8/25)
EOT % (n/N)	10 (3/29)	43 (22/51)	0 (0/12)	37 (25/67)
SVR ^e % (n/N)	40 (23/57)	69 (72/105)	33 (15/46)	73 (80/110)
Recidiva ^a % (n/N)	18 (5/28)	14 (12/83)	12 (2/17)	16 (15/94)
EOT % (n/N)	54 (31/57)	79 (83/105)	41 (19/46)	86 (95/110)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firma: Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

SVR ^a % (n/N)	52 (30/58)	75 (77/103)	34 (15/44)	79 (90/114)
Recidiva ^a % (n/N)	14 (5/35)	10 (9/86)	25 (5/20)	9 (9/99)
EOT % (n/N)	60 (35/58)	86 (89/103)	48 (21/44)	89 (101/114)

- a: La tasa de recidiva fue la proporción de pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV al Fin del Tratamiento (EOT), y niveles detectables del ARN del HCV al Fin del Seguimiento (EOF) en pacientes con niveles indetectables en la visita de EOT, y sin datos faltantes en la visita de EOF.
- b: El Grupo del Análisis Completo (FAS) consistió en todos los pacientes randomizados (n = 403) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicación del estudio (PegIFN α 2b, RBV, o BOC).
- c: Paciente que no respondió a un tratamiento previo = paciente que fracasó en lograr una SVR después de al menos 12 semanas de tratamiento previo con PegIFN α 2b/ RBV, pero que demostró una reducción ≥ 2 -log₁₀ en el ARN del HCV a la semana 12.
- d: Paciente con recidiva previa = paciente que fracasó en lograr una SVR después de al menos 12 semanas de tratamiento previo con PegIFN α 2b/ RBV, pero que tuvo niveles indetectables de ARN del HCV en el EOT.
- e: Hubo un faltante de 11 pacientes en la evaluación de la TW4 (ARN del HCV), los cuales no fueron incluidos en los resultados de respuesta al asentamiento.
- f: Respuesta virológica sostenida: El último valor disponible en el período a la FW 24 o con posterioridad a la misma. Si no existía tal valor, se transportó el valor de la FW 12.

Respuesta virológica sostenida basada en los resultados del ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento

El tratamiento guiado por la respuesta según la respuesta a la semana 8 de tratamiento resulta igual de efectivo que agregar BOC al régimen de atención médica estándar de 48 semanas. Cuarenta y seis por ciento (74/162) de los pacientes en el grupo BOC-RGT, y 52% (84/161) de los pacientes en el grupo BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48 fueron pacientes que respondieron en forma temprana (aquellos con niveles no detectables del ARN del HCV a la TW8). De los pacientes que respondieron en forma temprana, 71 mostraron niveles no detectables a la TW 12 en el grupo BOC-RGT, y 81 pacientes tuvieron niveles no detectables a la TW 12 en el grupo BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48. Los pacientes que respondieron en forma temprana en el grupo BOC-RGT, y que recibieron 36 semanas de tratamiento (4 semanas iniciales de PegIFN α 2b/ RBV seguidas por 32 semanas de BOC con PegIFN α 2b/ RBV), tuvieron una tasa de SVR de 88% (64/74) en comparación con una tasa de SVR de 88% (74/84) en la población equiparada en el grupo BOC/ PegIFN α 2b/ RBV-48 que recibió 48 semanas de tratamiento (4 semanas iniciales de PegIFN α 2b/ RBV seguidas por 44 semanas de BOC con PegIFN α 2b/ RBV) (vea la Tabla 18).

Tabla 16: Tasas de respuesta virológica sostenida, fin del tratamiento, y recidiva en los grupos experimentales con niveles indetectables o detectables de ARN del HCV a la TW8 en pacientes que fracasaron con un tratamiento previo

	Nivel indetectable de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento		Nivel detectable de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento	
	BOC-RGT ^a	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV 48	BOC-RGT ^a	BOC/ PegIFN α 2b/ RBV 48
SVR ^a % (n/N)	86 (64/74)	88 (74/84)	40 (29/72)	43 (30/70)
EOT (nivel indetectable de ARN del HCV) % (n/N)	97 (72/74)	96 (81/84)	56 (40/72)	57 (40/70)
Recidiva ^a % (n/N)	11 (8/71)	8 (6/80)	24 (9/38)	21 (8/38)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

- a: Boceprevir-RGT - Los pacientes recibieron PegIFNo2b/RBV durante 4 semanas, luego BOC 800 mg tres veces por día + PegIFNo2b/ RBV tal como sigue: BOC 800 mg tres veces por día + PegIFNo2b/ RBV durante 32 semanas (pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento (con respuesta temprana) y la semana 12 de tratamiento inclusive), o BOC 800 mg tres veces por día + PegIFNo2b/ RBV durante 32 semanas seguido por placebo + PegIFNo2b/ RBV durante 12 semanas (pacientes con niveles detectables de ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento, pero con resultados negativos posteriormente a la semana 12 de tratamiento).
- b: Respuesta Viroológica Sostenida: El último valor disponible en el período a la FW 24 y después. Si no existía tal valor, se transportaba el valor de la FW 12.
- c: La tasa de recidiva fue la proporción de pacientes con niveles indetectables de ARN del HCV en el EOT y con niveles detectables de ARN del HCV en el EOF en pacientes con niveles indetectables en el EOT y sin datos faltantes en el EOF.

En los pacientes que no tuvieron respuesta temprana (o sea aquellos con niveles detectables del ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento), la tasa de respuesta virológica sostenida en el grupo de BOC-RGT fue de 40% (29/72), en comparación con una tasa de respuesta virológica sostenida de 43% (30/70) en la población equiparada del grupo BOC/ PegIFNo2b/ RBV-48 (consulte la Tabla 15). Treinta y ocho pacientes en el grupo BOC-RGT y 37 pacientes en el grupo BOC/ PegIFNo2b/ RBV-48 tuvieron niveles detectables del ARN del HCV a la semana 8 de tratamiento, aunque posteriormente fueron indetectables a la semana 12 de tratamiento (pacientes con respuesta tardía). Los pacientes que respondieron tardíamente a boceprevir-RGT, que recibieron 4 semanas de tratamiento inicial con PegIFNo2b/ RBV, luego 32 semanas de BOC con PegIFNo2b/ RBV, seguido por 12 semanas de PegIFNo2b/ RBV solo, tuvieron una tasa de respuesta virológica sostenida de 76% (29/38), en comparación con una tasa SVR de 62% (23/37) en la población equiparada en el grupo BOC/ PegIFNo2b/ RBV 48 que recibieron 4 semanas de tratamiento con PegIFNo2b/ RBV seguido por 44 semanas de BOC además de PegIFNo2b/ RBV. Estos datos respaldan que en pacientes con respuesta tardía, 36 semanas de BOC con PegIFNo2b/ RBV seguidas por 12 semanas de PegIFNo2b/ RBV resulta adecuado, y que el tratamiento con BOC se puede acortar a 32 semanas en pacientes que recibieron tratamiento previo.

Se observó una diferencia en la cantidad de pacientes que lograron SVR entre el grupo BOC-RGT y el grupo BOC/ PegIFNo2b/ RBV-48. Dicha diferencia se explica por desequilibrios en la respuesta al tratamiento observados en los pacientes de cada grupo que recibieron tratamiento idéntico previo a la semana 36 de tratamiento.

Respuesta virológica sostenida fundada en factores basales

Las tasas de respuesta virológica sostenida de los pacientes en los grupos BOC-RGT y BOC/PegIFNo2b/RBV-48, comparadas con las de los pacientes que recibieron PegIFNo2b/RV solo con los siguientes factores basales, fueron tal como sigue: Nivel basal de ARN del HCV > 400.000 UI/ml (57% (88/155) y 66% (102/154) vs. 19% (14/74), enfermedad hepática avanzada (F3/4) (44% (14/32) y 68% (21/31) vs. 13% (2/15)), cirróticos (F4) (35% (6/17) y 77% (17/22) vs. 0% (0/10)), genotipo 1a (53% (50/94) y 64% (61/96) vs. 24% (11/46)), y genotipo 1b (67% (44/66) y 70% (43/61) vs. 18% (6/34)). Entre los pacientes que fracasaron con un tratamiento previo y que tenían enfermedad hepática avanzada (F3/4), la tasa SVR fue más alta en los pacientes que recibieron cuatro semanas de tratamiento con PegIFNo2b/ RBV seguido por 44 semanas de BOC/ PegIFNo2b/ RBV (68%), en comparación con los pacientes que recibieron BOC-RGT (44%). Sin embargo, estas conclusiones se basaron en un tamaño pequeño de muestra de pacientes con fibrosis avanzada.

SOBREDOSIS

Se han administrado a voluntarios sanos dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos adversos sintomáticos.

No existe ningún antídoto específico para una sobredosis con VICTRELIS. El tratamiento de cualquier sobredosis con VICTRELIS debe consistir en medidas de soporte generales, las cuales incluirán monitoreo de los signos vitales, y la observación del estado clínico del paciente. VICTRELIS no se elimina por diálisis.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 38
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

PRESENTACIONES

Las cápsulas de VICTRELIS se envasan en una caja que contiene un total de 336 cápsulas (4 semanas de tratamiento): 28 blisters que contienen 12 cápsulas cada uno. Los 28 blisters son agrupados en 4 cajas internas (conteniendo 7 blisters en cada una).

CONSERVACIÓN

Conservación por el farmacéutico: las cápsulas de VICTRELIS deben conservarse en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C hasta su expendio. Evite la exposición al calor.

Conservación por el paciente: las cápsulas de VICTRELIS conservadas en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C pueden permanecer estables hasta la fecha de vencimiento que figura impresa. VICTRELIS también se puede conservar a temperatura ambiente hasta los 30°C durante un único período máximo de 3 meses hasta la fecha de vencimiento que figura impresa.

Mantener en el blister original para protegerlo de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y
NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

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

Elaborado por Schering-Plough (Singapore) PTE Ltd., 70 Tuas West Drive, 638414 Singapur.

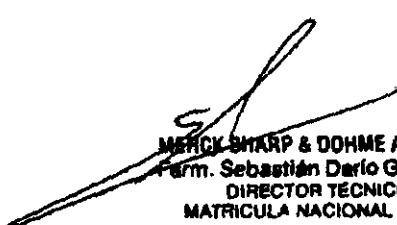
Acondicionado en Schering-Plough Labo N.V. Industriepark 30 Heist-op-den-Berg, Antwerpen, B-2220, Bélgica.

Importado y comercializado por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires, Argentina. Laboratorios de control de calidad: Ruta 8 Km. 60, Calle 9 S/N, Pilar, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico

Fecha de última revisión:


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020935-11-9

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3529, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., representante den MERCK & Co INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VICTRELIS

Nombre/s genérico/s: BOCEPREVIR

País de Procedencia: BELGICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING-PLOUGH (SINGAPUR) PTE. Ltd.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: : SCHERING-PLOUGH LABO NV.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 70 TUAS WEST DRIVE-SINGAPUR-638414, SINGAPUR.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario:
INDUSTRIEPARK 30, HEIST-OP-DEN-BERG, ANTWERPEN, B-2220, BELGICA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM. 60,
CALLE 9 S/Nº Parque INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: VICTRELIS

Clasificación ATC: J05AE.

Indicación/es autorizada/s: (boceprevir) está indicado para la hepatitis C crónica de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes adultos (de 18 años y mayores) con enfermedad hepática compensada, inclusive cirrosis, que no han sido tratados previamente o que fracasaron con un tratamiento previo. Dicha información está basada en la evidencia proveniente de los estudios clínicos fase III llevados a cabo con boceprevir en combinación con peginterferon alfa 2 b / RBV, SPRINT-2 en pacientes no tratados previamente y RESPOND-2 en pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo. De este último estudio quedaron excluidos los pacientes que habían tenido respuesta nula previa. Sin embargo los resultados de la fase 3 incluyeron un análisis post- hoc de una población similar a los pacientes con sensibilidad deficiente a interferón a la 4ta semana de



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

tratamiento. El tratamiento lo debe iniciar y controlar un médico con experiencia en el manejo de hepatitis C crónica. Antes de comenzar el tratamiento se deben considerar los puntos siguientes: no debe usarse como monoterapia sino que únicamente en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La eficacia no ha sido estudiada en pacientes que fracasaron previamente con un régimen de tratamiento que incluyo a BOCEPREVIR u otros inhibidores de la proteasa (pls) ns3/4a del virus de la hepatitis C. Los pacientes con respuesta deficiente a interferón tratados con BOCEPREVIR en combinación con peginterferón alfa 2b y ribavirina lograron una respuesta virológica sostenida (SVR) menor y una tasa más alta de sustituciones asociadas a resistencia al fracasar el tratamiento, en comparación con los pacientes con mayor respuesta a peginterferón alfa 2b y ribavirina. Poblaciones geriátricas (mayores de 65 años): Los estudios clínicos con BOCEPREVIR solo incluyeron cantidades limitadas de pacientes de 65 años y mayores. Antes de recetar BOCEPREVIR a pacientes geriátricos se debe tener en cuenta la reducción de la función hepática, renal o cardíaca, las enfermedades concomitantes u otros tratamientos medicamentosos. Poblaciones pediátricas: no se dispone de ningún dato.

Concentración/es: 200 mg de BOCEPREVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BOCEPREVIR 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, CROSCARMELOSA SODICA 24



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 60 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 56 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ACLAR/PVC/ ALUMINIO.

Presentación: PACK CON 336 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: PACK CON 336 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EVITAR EL CALOR. MANTENER EN EL BLISTER ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD; desde: 2°C hasta: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Procedencia: BELGICA.

5.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING-PLOUGH (SINGAPUR) PTE. Ltd.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: : SCHERING-PLOUGH LABO NV.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: 70 TUAS WEST DRIVE-SINGAPUR-638414, SINGAPUR.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: INDUSTRIEPARK 30, HEIST-OP-DEN-BERG, ANTWERPEN, B-2220, BELGICA.

M



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM. 60,
CALLE 9 S/Nº PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MERCK & Co INC. representada por la firma MERCK SHARP &
DOHME ARGENTINA INC. el Certificado Nº **56739**, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 15 JUN 2012 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en
el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **3529**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.