



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

DISPOSICIÓN N° 3877

BUENOS AIRES, 20 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008171-14-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional de una nueva especialidad medicinal, que será importada a la República Argentina.

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

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).



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

DISPOSICIÓN N° 3877

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

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

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

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

Que por expediente N° 1-47-11806-14-3 la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. presentó el Plan de Gestión de Riesgo que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 3877

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

Por ello;

**EI ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

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

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de 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.T.

DISPOSICIÓN N°

3877

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

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

ARTICULO 6º.- Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgos presentado por expediente N° 1-47-11806-14-3, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7º.- Hácese saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en el artículo 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades



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

DISPOSICIÓN N° 3877

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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008171-14-1

DISPOSICIÓN N° **3877**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3877

Nombre comercial: OLYSIO

Nombre/s genérico/s: SIMEPREVIR

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG
S.p.A. (ELABORACION COMPLETA).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO SAN
MICHELE, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, Km. 63.5;
PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: OLYSIO.

Clasificación ATC: J05AE.

Indicación/es autorizada/s: SIMEPREVIR ESTA INDICADO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE HEPATITIS C CRÓNICA (CHC, por sus
siglas en inglés) DE GENOTIPO 1, EN COMBINACIÓN CON PEGINTERFERÓN



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

3877

ALFA Y RIBAVIRINA EN ADULTOS CON HEPATOPATÍA COMPENSADA, INCLUIDA LA CIRROSIS, QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO O HAN FRACASADO EN EL TRATAMIENTO PREVIO DE INTERFERÓN (PEGILADO O NO PEGILADO) CON RIBAVIRINA.

Concentración/es: 150 mg de SIMEPREVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: SIMEPREVIR 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 78.40 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 1.25 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 0.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC-PE-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7 O 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7 O 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL FRASCO ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ITALIA

País de procedencia: ITALIA Y BELGICA



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

3877

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

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: JANSSEN CILAG S.p.A.
(ELABORACION COMPLETA).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO SAN
MICHELE, ITALIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, Km, 63.5; PILAR,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

3877



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



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

ANEXO II

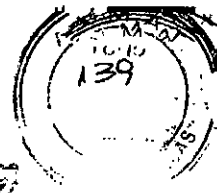
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3877

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

20 MAY 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

3877

OLYSIO®
SIMEPREVIR 150 mg
Cápsulas

Industria Italiana
Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Olysio® contiene:

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

Excipientes:

Lauril sulfato de sodio 1,25 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Silicio coloidal anhidro 0,75 mg; Croscarmelosa sódica 12,50 mg; Lactosa monohidrato 78,40 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

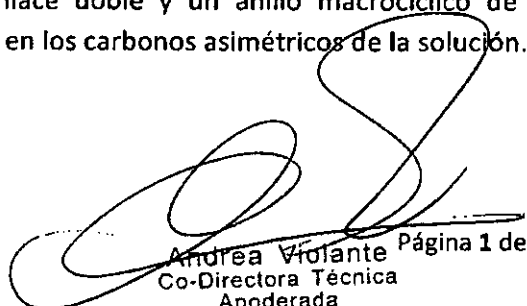
Simeprevir es un inhibidor de la proteasa HCV NS3/4A

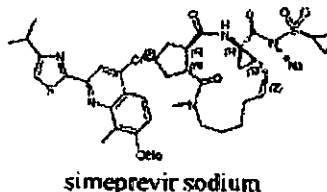
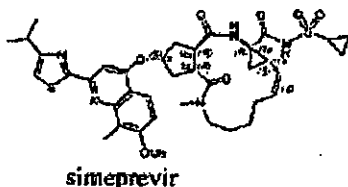
INDICACIONES

Olysio® (simeprevir) está indicado para el tratamiento de la infección de hepatitis C crónica (CHC, *por sus siglas en inglés*) de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en adultos con hepatopatía compensada, incluida la cirrosis, que no han recibido tratamiento previo o han fracasado en el tratamiento previo de interferón (pegilado o no pegilado) con ribavirina

DESCRIPCIÓN

Simeprevir es un único enantiómero (Polimorfo I, el polimorfo más termodinámicamente estable administrado consistentemente por el proceso de síntesis comercial) que contiene 5 centros quirales de configuraciones fijas, un enlace doble y un anillo macrocíclico de 14 miembros. No es probable que ocurra la inversión en los carbonos asimétricos de la solución.


Andrea Violante Página 1 de 59
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de proteasa. Código ATC: J05AE

Mecanismo de acción

Simeprevir es un agente antiviral de acción directa (DAA, *por sus siglas en inglés*) contra el virus de la hepatitis C. Simeprevir inhibe la proteasa HCV NS3/4A mediante un ajuste inducido no covalente que se une en el lugar activo de la proteasa NS3 (ver *MICROBIOLOGÍA*).

Farmacodinamia

Efectos sobre el electrocardiograma

El efecto de Olysio® 150 mg una vez al día y 350 mg una vez al día durante 7 días sobre el intervalo QT se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo y positivo (moxifloxacina 400 mg una vez al día) cruzado en 4 vías en 60 individuos sanos (72% hombres y 28% mujeres).

Las pautas posológicas de simeprevir (dosis terapéutica de 150 mg y dosis supraterapéutica de 350 mg) evaluadas no se asociaron con un efecto clínicamente relevante sobre el QTcF (intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca según Fridericia) durante intervalos de entre 1 y 3 horas luego de la dosis. No se observaron valores del QTcF > 450 ms ni cambios en el QTcF desde el inicio > 60 ms en ningún grupo.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de simeprevir se han evaluado en individuos adultos sanos y en pacientes adultos infectados con el HCV. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC) aumentó de un modo mayor que el proporcional a la dosis después de dosis múltiples de entre 75 mg y 200 mg una vez al día, con acumulación luego de dosis repetidas. Se alcanzó un estado estacionario después de 7 días de dosis única diaria. La exposición plasmática de simeprevir (AUC_{24hr} , C_{SSave} y C_{min}) en pacientes infectados con el HCV fue aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la observada en individuos sanos. No se produjeron diferencias de exposición clínicamente relevantes entre pacientes sin tratamiento previo en relación con pacientes con recidiva y sin respuesta al



tratamiento (Tabla 1). Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y el AUC de simeprevir fueron similares durante la coadministración de PegIFN-alfa y RBV en comparación con la administración de una dosis única diaria de 150 mg de simeprevir solo durante 7 días.

Tabla 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de población en estado estacionario de Olysio[®] en pacientes infectados con el HCV de genotipo 1 y farmacocinética en individuos adultos sanos luego de dosis diarias de 150 mg.

Parámetros farmacocinéticos	Pacientes sin tratamiento previo (Estudios agrupados C208 y C216) ^c N=514 Media (%VC)	Pacientes con tratamiento previo		Individuos sanos ^{a,c} N=66 Media (%VC)
		Pacientes con recidiva HPC3007 ^c N=259 Media (%VC)	Pacientes con recidiva, sin respuesta al tratamiento C206 ^{b,c} N=66 Media (%VC)	
C_{SSave} (ng/ml)	2541 (111)	2541 (111)	2717 (95,5)	1226 (87,1)
C_0 (ng/ml)	2081 (135)	2081 (135)	2104 (123)	602 (139)
AUC_{24h} (ng.h/ml)	60987 (111)	60987 (111)	65199 (95,5)	28860 (87,2)

^a Se obtuvieron parámetros farmacocinéticos en individuos sanos mediante un análisis no compartamental.

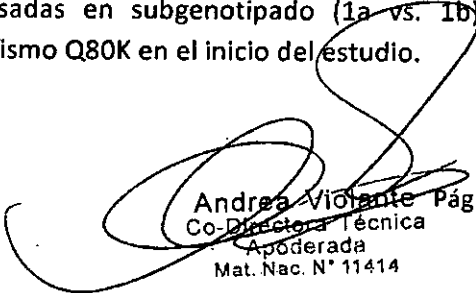
^b Los datos corresponden al grupo de tratamiento con Olysio[®] 12 semanas + PR. Consulte la Tabla 7 para conocer las duraciones de los tratamientos.

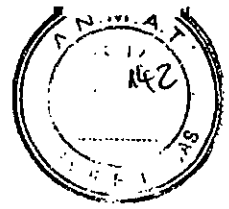
^c Los datos sobre los parámetros farmacocinéticos de simeprevir en pacientes con el HCV se determinaron en la presencia de PegIFN-alfa/RBV.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de simeprevir en individuos infectados con el genotipo 4 (C_{SSave} : 3192 ng/ml; C_0 : 2515 ng/ml; AUC_{24h} : 76611 ng.h/ml) en comparación con pacientes infectados con el genotipo 1 (ver Tabla 1).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de los datos de simeprevir en la coinfección de HCV-VIH (C_{SSave} : 1664 ng/ml; C_0 : 1203 ng/ml; AUC_{24h} : 39928 ng.h/ml) en comparación con pacientes no infectados con el VIH (ver Tabla 6).

Si bien el número de pacientes de cada subcategoría fue bajo, no se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes basadas en subgenotipado (1a vs. 1b), puntaje METAVIR, raza, género o presencia de polimorfismo Q80K en el inicio del estudio.


 Andrea Violante Página 3 de 59
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



3877.

Absorción

Simeprevir es biodisponible por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) suelen alcanzarse entre las 4 y 6 horas posteriores a la dosis. No hay diferencias en el $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo hasta alcanzar la máxima concentración plasmática) entre pacientes y voluntarios sanos. El estado estacionario se alcanzó al cabo de 7 días de dosis únicas diarias.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC) aumentó de un modo mayor que el proporcional a la dosis después de dosis múltiples de entre 75 mg y 200 mg una vez al día. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de simeprevir.

Los estudios *in vitro* con células Caco-2 humanas indicaron que simeprevir es un sustrato de P-gp. Para obtener información sobre el potencial de inhibición de simeprevir sobre los transportadores, ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

La administración de simeprevir con alimentos a individuos sanos aumentó la biodisponibilidad relativa ($AUC_{0-\infty}$) en un 61% y 69% después de un desayuno rico en grasas y en calorías (56 g de grasa, 928 kcal) y uno con calorías normales (21 g de grasa, 533 kcal), respectivamente, y retrasó la absorción 1 hora y 1,5 horas, respectivamente. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ fueron 1162 ng/ml y 1286 ng/ml después de un desayuno rico en grasas y uno con calorías normales, respectivamente, en comparación con 818 ng/ml cuando se administró simeprevir en ayunas.

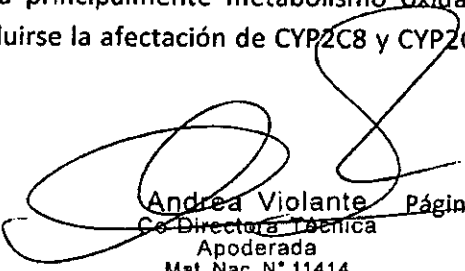
Distribución

Simeprevir se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (>99,9%), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida alfa 1. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se estima que la fracción libre de simeprevir plasmático es de 0,01% en individuos sanos, 0,01% en pacientes con insuficiencia renal grave, 0,01% y 0,05% en pacientes no infectados con el HCV con insuficiencia hepática moderada o grave, respectivamente.

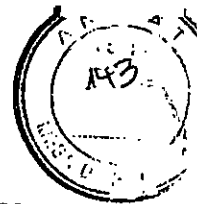
En animales, simeprevir se distribuye en gran medida en los tejidos intestinales y hepáticos (hígado: cociente sanguíneo de 29:1 en ratas).

Metabolismo

Simeprevir se metaboliza en el hígado. Experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que simeprevir experimenta principalmente metabolismo oxidativo por parte del sistema CYP3A hepático. No puede excluirse la afectación de CYP2C8 y CYP2C19. (ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*).


Andrea Violante Página 4 de 59
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Luego de la administración oral de una dosis única de 200 mg de ^{14}C -simeprevir a individuos sanos, la mayor parte de la radioactividad en el plasma (hasta 98%) se atribuyó al fármaco no modificado y una pequeña parte de la radioactividad en el plasma se relacionó con los metabolitos (ninguno importante). Los metabolitos identificados en las heces se formaron por oxidación en la porción macrocíclica o aromática o en ambas y por *O*-desmetilación seguida por oxidación.

Eliminación

La eliminación de simeprevir ocurre por excreción biliar. La depuración renal tiene un papel insignificante en la eliminación. Luego de la administración oral de una dosis única de 200 mg de ^{14}C -simeprevir a individuos sanos, se recuperó un promedio del 91% de la radioactividad total en las heces. Menos del 1% de la dosis administrada se recuperó en la orina. El simeprevir inalterado en las heces representó un promedio de 31% de la dosis administrada. La depuración total fue similar en pacientes con y sin tratamiento previo (CL/F 5,07 l/h).

La vida media de eliminación terminal de simeprevir fue de 10 a 13 horas en individuos sanos y de 41 horas en pacientes infectados con el HCV que recibieron 200 mg de simeprevir.

Poblaciones y condiciones especiales

Pacientes pediátricos

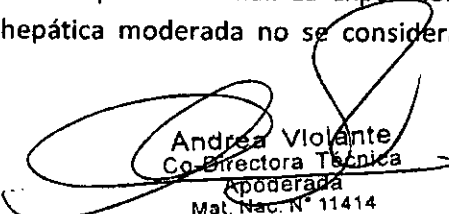
No se ha evaluado la farmacocinética de simeprevir en pacientes pediátricos (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Pacientes geriátricos

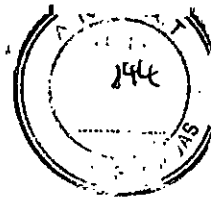
Hay pocos datos sobre el uso de Olysio[®] en pacientes de 65 años o mayores. La edad (18 a 73 años) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de simeprevir en base a un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados con el HCV tratados con Olysio[®]. No se requieren ajustes de dosis de Olysio[®] en pacientes de edad avanzada (ver *POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Insuficiencia hepática

En un estudio que comparó la farmacocinética en estado estacionario luego de la administración de simeprevir con una dosis única diaria de 150 mg durante 7 días, los valores medios de la $C_{\text{máx}}$ y el $\text{AUC}_{24\text{h}}$ de simeprevir aumentaron 1,7 y 2,4 veces, respectivamente, en individuos sanos con insuficiencia hepática moderada (índice de Child-Pugh Clase B) y 3,1 y 5,2 veces más en individuos con insuficiencia hepática grave (índice de Child-Pugh Clase C) en comparación con individuos sanos con función hepática normal. La exposición más elevada observada en individuos con insuficiencia hepática moderada no se considera clínicamente


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 5 de 59



relevante debido a que no se ha observado ninguna relación clara entre la exposición a simeprevir y los efectos adversos en estudios clínicos con Olysio®. No se requieren ajustes de dosis de Olysio® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada; no pueden darse recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave (índice de Child-Pugh Clase C).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de Olysio® en pacientes infectados con el HCV con insuficiencia hepática moderada o grave (índice de Child-Pugh Clase B o C) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En base a un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados con el HCV con función hepática normal o insuficiencia hepática leve (cirrosis compensada) comparados con individuos sanos con función hepática normal tratados con Olysio®, la etapa de fibrosis hepática no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de simeprevir.

Consulte el prospecto de PegIFN-alfa y RBV referido al uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

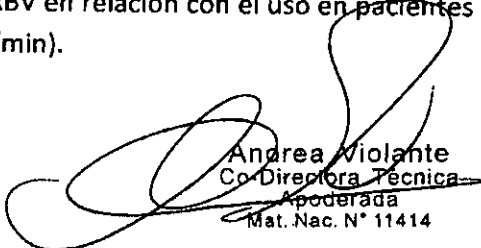
La eliminación renal de simeprevir es insignificante. En un estudio que comparó la farmacocinética en estado estacionario de 8 individuos con insuficiencia hepática grave (eGFR \leq 29 ml/min/1,7 m²), determinada con la ecuación de la tasa de filtración glomerular (eGFR, *por sus siglas en inglés*) estimada de la Modificación de la Dieta en las Enfermedades Renales (MDRD, *por sus siglas en inglés*) con 8 individuos sanos con función renal normal (eGFR \geq 80 ml/min/1,7 m²) luego de la administración de simeprevir con una dosis única diaria de 150 mg durante 7 días, las exposiciones medias a C_{máx} y AUC_{24h} en estado estacionario de simeprevir aumentaron 1,3 y 1,6 veces, respectivamente.

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados con el HCV con insuficiencia renal leve o moderada tratados con Olysio® 150 mg una vez al día, se observó que la depuración de creatinina no influye sobre los parámetros farmacocinéticos de simeprevir. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a simeprevir y no se requieren ajustes de la dosis de Olysio® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Olysio® en pacientes infectados con el HCV con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, incluidos pacientes que requieren diálisis (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Debido a que simeprevir se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas, es poco probable que sea removido significativamente por la diálisis.

Consulte el prospecto de PegIFN-alfa y RBV en relación con el uso en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 ml/min).


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pacientes con infección concomitante del VIH

Los parámetros farmacocinéticos de simeprevir fueron equiparables entre los pacientes con la infección del HCV de genotipo 1 con o sin infección concomitante del VIH-1.

Género e índice de masa corporal

No se requieren ajustes de dosis en función del género, peso corporal o índice de masa corporal. Estas características no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de simeprevir en base a un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados con el HCV tratados con Olysio®.

Raza

No se requieren ajustes de dosis en función de la raza.

Las estimaciones farmacocinéticas poblacionales de exposición de simeprevir fueron equiparables entre pacientes infectados con el HCV de raza blanca (mediana del AUC 33296 ng.h/ml) y negra/ afroamericanos (mediana del AUC 32896 ng.h/ml).

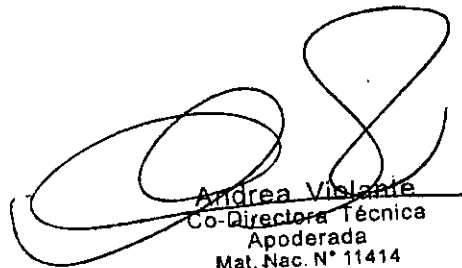
Comparaciones entre estudios en individuos sanos y pacientes infectados con el HCV indicaron que la exposición plasmática a simeprevir de los pacientes asiáticos oscilaban entre un mínimo de 20% y un máximo de 2,4 veces en comparación con los de raza blanca. En estudios de Fase 3, la exposición plasmática de simeprevir en pacientes asiáticos se ubicó dentro del rango observado en pacientes de raza blanca. Sin embargo, la media de exposición plasmática en pacientes asiáticos fue 3,4 veces mayor que en la población agrupada de Fase 3. Los pocos datos de seguridad disponibles sobre pacientes asiáticos no sugieren un perfil de seguridad y tolerabilidad diferente en este grupo.

Farmacología en Animales

Los estudios de seguridad farmacológica de simeprevir no detectaron ninguna señal significativa para el sistema de órganos. Por lo tanto, se considera que tiene potencial limitado de efectos cardiovasculares, pulmonares o en el sistema nervioso central en dosis terapéuticas.

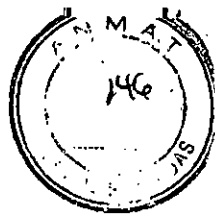
MICROBIOLOGÍA**Mecanismo de Acción**

Simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV que es esencial para la replicación viral. En un ensayo bioquímico, simeprevir inhibió la actividad proteolítica del genotipo recombinante 1a y 1b de las proteasas del HCV NS3/4A, con valores de mediana de K_i 0,5 nM y 1,4 nM, respectivamente.



Andrea Vislante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Actividad antiviral en el cultivo celular

La mediana de los valores de EC_{50} y EC_{90} de simeprevir contra un replicón del genotipo 1b del HCV fueron 9,4 nM (7,05 ng/ml) y 19 nM (14,25 ng/ml), respectivamente. La actividad de simeprevir contra una selección de los replicones quiméricos del genotipo 1a y genotipo 1b que llevan secuencias NS3 derivadas de pacientes sin experiencia en el tratamiento con PI para HCV produjo un cambio en veces (FC) en la mediana de los valores de EC_{50} de 1,4 (N=78) y 0,4 (N=59) cuando se compara con el replicón de referencia del genotipo 1b, respectivamente.

Los aislados del genotipo 1a y 1b con un polimorfismo de Q80K inicial que produjo una mediana de FC en EC_{50} de simeprevir de 11 (N=33) y 8,4 (N=2), respectivamente. La mediana de los valores de FC de simeprevir contra el genotipo 2, genotipo 3, y genotipo 4 basal evaluados fueron 25 (N=4), 1014 (N=2), y 0,3 (N=8), respectivamente. La presencia de 50% suero humano redujo la actividad del replicón de simeprevir en 2,4 veces. La combinación in vitro de simeprevir con interferón, ribavirina, inhibidores de NS5A o NS5B produjo efectos aditivos o sinérgicos.

Actividad antiviral in vivo

La actividad antiviral se evaluó en 6 pacientes infectados con HCV genotipo 1 quienes recibieron 200 mg de simeprevir como único agente una vez por día durante 5 días. Una declinación rápida y pronunciada en el ARN del HCV se observó en todos los sujetos durante el período de administración con una reducción mediana en el ARN del HCV desde el inicio de 3,86 log₁₀ UI/ml el día 6.

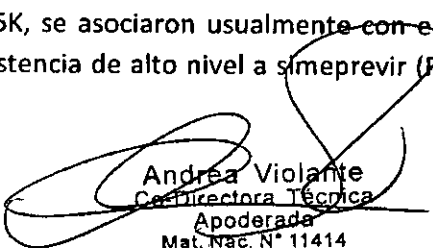
Resistencia

Resistencia en el cultivo celular

La resistencia a simeprevir se caracterizó en las células que contienen replicón del genotipo del HCV 1a y 1b. El noventa y seis por ciento de los replicones del genotipo 1 seleccionado de simeprevir llevaban una o varias sustituciones de aminoácidos en las posiciones de la proteasa NS3 43, 80, 155, 156, y/o 168, con sustituciones en la posición de NS3 D168 observadas con la mayor frecuencia (78%). D168V y D168A fueron las sustituciones de aminoácidos más frecuentes (40 y 29%, respectivamente) y tuvieron grandes impactos en la actividad de simeprevir. Se observaron mutaciones en la posición de NS3s 43, 80, 155 y 156 a bajas frecuencias.

Adicionalmente, la resistencia a simeprevir se evaluó en ensayos del replicón 1a y 1b del genotipo del HCV con el uso de mutantes orientados al sitio, y replicones quiméricos que llevan secuencias de NS3 derivadas de aislados clínicos. Las sustituciones de aminoácidos en las posiciones de NS3 43, 80, 122, 155, 156, y 168 redujeron la actividad de simeprevir. Las sustituciones tales como D168V o A, y R155K, se asociaron usualmente con el fracaso con el tratamiento de simeprevir, y mostraron resistencia de alto nivel a simeprevir (FC en EC_{50} >50),

Página 8 de 59


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



mientras que otras sustituciones tales como Q80K o R, S122R, y D168E mostraron resistencia de bajo nivel (FC en EC_{50} entre 2 y 50). Otras sustituciones tales como Q80G o L, S122G, N o T no redujeron la actividad de simeprevir (FC en $EC_{50} \leq 2$). Las sustituciones de aminoácidos en la posición de NS3s 80, 122, 155, y/o 168, asociadas con resistencia de bajo nivel a simeprevir cuando ocurren solas, redujeron la actividad en más de 50 veces cuando se presentaron en combinación.

Resistencia en estudios clínicos

En un análisis agrupado de pacientes tratados con 150 mg de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV que no recibieron SVR en los estudios clínicos controlados de Fase 2b y Fase 3, las sustituciones de aminoácidos emergentes en la posición de NS3s 80, 122, 155 y/o 168 se observaron en 180 de un total de 197 (91%) pacientes. Las sustituciones D168V y R155K solas o en combinación con otras mutaciones en estas posiciones emergieron con la mayor frecuencia (Tabla 2). La mayoría de estas sustituciones emergentes han demostrado que reducen la actividad anti-HCV de simeprevir en ensayos del replicón en cultivo celular.

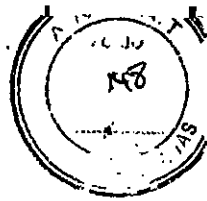
Los patrones específicos del subtipo del genotipo 1 del HCV de sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento con simeprevir se observaron en pacientes que no lograron SVR. Los pacientes con el genotipo 1a del HCV tuvieron predominantemente R155K emergente sólo o combinado con sustituciones de aminoácidos en la posición de NS3s 80, 122 y/o 168, mientras que los pacientes con genotipo del HCV 1b tuvieron con mayor frecuencia una sustitución emergente D168V (Tabla 2). En pacientes con genotipo del HCV 1a con una sustitución de aminoácidos Q80K inicial, se observó una sustitución emergente R155K con mayor frecuencia en casos de fracaso.

Tabla 2: Sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en estudios agrupados de Fase 2b y Fase 3: Pacientes que no lograron SVR con 150 mg de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV.

Sustituciones emergentes de aminoácidos en NS3	Todos los genotipos de HCV N=197	Genotipo 1a ^a N=116	Genotipo 1b N=81
Cualquier sustitución en la posición de NS3 43, 80, 122, 155, 156, o 168 ^b	91,4%	94,8%	86,4%
D168E	15,7%	14,7%	17,3%
D168V	31,0%	10,3%	60,5%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Abogada
Mat. Nac. N° 11314

3877



Q80R ^c	7,6%	4,3%	12,3%
R155K	45,2%	76,7%	0%
Q80X+D168X ^d	8,1%	4,3%	13,6%
R155X+D168X ^d	9,1%	12,9%	3,7%
Q80Kb, S122A/G/I/T ^b , S122R, R155Q, D168A, D168F ^c , D168H, D168T, I170T ^e	< 10%	<10%	<10%

^a Puede incluir algunos pacientes sin genotipo de HCV 1a/1b.

^b Sólo o en combinación con otras sustituciones (incluye mezclas).

^c Las sustituciones solamente se observaron en combinaciones con otras sustituciones emergentes de una o más de las posiciones de NS3 80, 122, 155 y/o 168.

^d Los pacientes con estas combinaciones también se incluyeron en otras hileras que describen las sustituciones individuales. X representa múltiples aminoácidos. Otras mutaciones dobles o triples se observaron con frecuencias más bajas.

^e Dos pacientes tuvieron sustitución simple emergente I170T en el momento de la falla.

Nota: las sustituciones en la posición de NS3 43 y 156 asociadas con la actividad reducida de simeprevir *in vitro* no se observaron en el momento de la falla.

Persistencia de sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de sustituciones de aminoácidos de NS3 resistentes a simeprevir se evaluó después del fracaso del tratamiento. En el análisis agrupado de pacientes que recibieron 150 mg de Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV en los estudios de Fase 2b y Fase 3, las variantes de resistencia a simeprevir emergentes del tratamiento ya no fueron detectables en 90 de un total de 180 pacientes (50%) al final de los estudios después de una mediana de seguimiento de 28 semanas (rango 0-70 semanas). En 32 de un total de 48 pacientes (67%) con D168V simple emergente y en 34 de un total de 66 (52%) pacientes con R155K simple emergente, las respectivas variantes emergentes ya no se detectaron al final de los estudios. La mediana de tiempo hasta que las mutaciones ya no fueron detectables fue más corta en pacientes infectados con genotipo del HCV 1b (24 semanas) que el genotipo 1a (36 semanas).

Los datos de un estudio de seguimiento a largo plazo, en curso (estudio HPC3002) en pacientes que no lograron SVR con un régimen basado en Olysio[®] en el estudio previo de Fase 2b mostraron que en el 70% (16/23) de estos pacientes, las mutaciones emergentes ya no se detectaron después de una mediana de seguimiento de hasta 88 semanas (rango 47-147 semanas).

Se desconoce el impacto clínico a largo plazo de la emergencia o persistencia de sustituciones asociadas con la resistencia a simeprevir.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 10 de 59

Efecto de polimorfismos de HCV basales en respuesta al tratamiento

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre las sustituciones de aminoácidos naturales basales NS3/4A (polimorfismos) y el resultado del tratamiento. Los polimorfismos basales en la posición de NS3s 43, 80, 122, 155, 156, y/o 168 se asociaron con reducida actividad de simeprevir en un ensayo de replicón transitorio (in vitro). Cualquier polimorfismo en estas seis posiciones generalmente no fueron comunes (1,3%, 27/2007) con excepción de la sustitución de bajo nivel de resistencia Q80K. La prevalencia observada de polimorfismo de Q80K en el comienzo en la población general de los estudios de Fase 2b y Fase 3 fue del 14% (274/2007) en los pacientes con genotipo 1 del HCV, 30% en pacientes con genotipo del HCV 1a y 0,5% en pacientes con genotipo del HCV 1b. En estos estudios, la prevalencia del polimorfismo Q80K en general en Norteamérica fue del 34% (n=185/538). La prevalencia del polimorfismo Q80K en pacientes con genotipo del HCV 1a en Norteamérica fue del 48% (n=185/385).

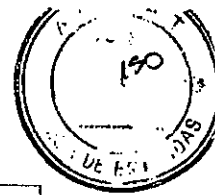
En todas las poblaciones, los índices de SVR en pacientes tratados con Olysio[®] fueron generalmente más altos en los pacientes con el genotipo del HCV 1b cuando se compara con pacientes infectados con el genotipo del HCV 1a y en ambos casos estadísticamente más altos que en pacientes tratados con placebo.

En los análisis agrupados de los estudios de Fase 3 C208 y C216, y en el estudio HPC3007, la presencia de Q80K al inicio se asoció con reducidos índices de SVR en pacientes con genotipo del HCV 1a tratados con Olysio[®] pacientes cuando se compara con pacientes con genotipo del HCV 1a tratados con Olysio[®] sin Q80K. Resultados similares se observaron en poblaciones sin experiencia con el tratamiento y con recaída (Tabla 3).

Tabla 3: Índices de SVR12 por presencia o ausencia de geno/subtipo de HCV del polimorfismo basal Q80K en pacientes con genotipo del HCV 1.

Olysio [®] + PR y PBO + PR	Todos los pacientes con genotipo de HCV 1a ^a	Pacientes con genotipo de HCV 1a ^a - Presencia/ ausencia de polimorfismo Q80K al inicio ^b		Todos los pacientes con genotipo del HCV 1b
		Presencia	Ausencia	
Pacientes sin experiencia con el tratamiento (estudios agrupados C208 y C216)				
Olysio [®] + PR N=521	75% (191/254)	58% (49/84)	84% (138/165)	85% (228/267)
Placebo + PR N=264	47% (62/131)	52% (23/44)	43% (36/83)	53% (70/133)
Con recaída anterior (estudio HPC3007)				
Olysio [®] + PR N=260	70% (78/111)	47% (14/30)	78% (62/79)	86% (128/149)
Placebo + PR N=133	28% (15/54)	30% (6/20)	26% (9/34)	43% (34/79)
Pacientes con respuesta previa (estudio C206)				
Olysio ^{®c} + PR N=69	56% (14/25)	38% (3/8)	65% (11/17)	88% (38/43)

3877



Placebo N=23	13% (1/8)	0% (0/2)	17% (1/6)	7% (1/15)
Pacientes con respuesta nula previa (estudio C206)				
Olysio [®] + PR N=51	42% (11/26)	75% (3/4)	38% (8/21)	58% (14/24)
Placebo + PR N=16	0% (0/7)	0% (0/0)	0% (0/7)	33% (3/9)

^a Puede incluir algunos pacientes sin genotipo de HCV 1a/1b.

^b Cantidad de pacientes en el grupo de tratamiento con Olysio[®]: Sólo los pacientes con datos disponibles de secuencia.

^c Grupo de tratamiento agrupado de 150 mg de Olysio[®].

^d Ver estudios correspondientes en la sección ENSAYOS CLÍNICOS para ver el régimen de tratamiento con Olysio[®] + PR y Placebo + PR.

Nota: En estudios C208, C216, HPC3007 y C206, tres pacientes infectados con genotipo del HCV 1b presentaron polimorfismo basal Q80K. Los tres pacientes tenían SVR12.

En el análisis agrupado de los Estudios C208 y C216, 63% de pacientes tratados con Olysio[®] con genotipo del HCV 1a (n=53/84) con polimorfismo Q80K al inicio presentaron ARN del HCV no detectable a la Semana 4 (Respuesta Viroológica Rápida; RVR), y 79% de estos pacientes (n=42/53) lograron SVR12. Entre los pacientes tratados con Olysio[®] con genotipo 1a pacientes con Q80K y ARN del HCV <25 UI/ml detectable a la Semana 4 (13%; n=11/84), 45% (n=5/11) lograron SVR12 (Tabla 4).

En el estudio HPC3007, 43% de pacientes infectados con genotipo 1a del HCV tratados con Olysio[®] (n=13/30) con polimorfismo Q80K al inicio tuvieron ARN del HCV no detectable a la Semana 4 (RVR), y 77% de estos pacientes (n=10/13) lograron SVR12. Entre los pacientes con genotipo 1a tratados con Olysio[®] con Q80K y ARN del HCV <25 UI/ml detectable a la Semana 4 (40%; n=12/30), 33% (n=4/12) lograron SVR12 (Tabla 4).

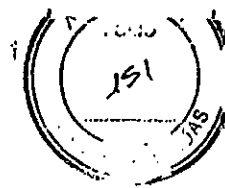
Tabla 4: Respuesta virológica sostenida a la semana 4 en pacientes infectados con genotipo del HCV 1a con y sin polimorfismo Q80K en pacientes sin experiencia con el tratamiento (agrupados C208 y C216) y con experiencia con el tratamiento (con recaída previa HPC3007).

Resultado del Tratamiento	Olysio [®] + para			
	Pacientes sin experiencia con el tratamiento (Agrupado C208 y C216)		Pacientes con experiencia con el tratamiento previo (recaídas anteriores) (HPC3007)	
	Presencia de Q80K % (n/N)	Ausencia de Q80K % (n/N)	Presencia de Q80K % (n/N)	Ausencia de Q80K % (n/N)
Pacientes con RVR (ARN del HCV <25 UI/ml no detectable a la Semana 4)	63% (53/84)	77% (131/170)	43% (13/30)	76% (60/79)
Proporción de estos pacientes que	79% (42/53)	90%	77% (10/13)	83% (50/60)

Página 12 de 59

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



lograron SVR12		(131/170)		
Pacientes con ARN del HCV <25 UI/ml detectable a la Semana 4	13% (11/84)	14% (23/170)	40% (12/30)	22% (17/79)
Proporción de estos pacientes que lograron SVR12	45% (5/11)	83% (19/23)	33% (4/12)	59% (10/17)
Pacientes con ARN del HCV ≥25 UI/ml detectable a la Semana 4	20% (17/84)	7% (12/170)	13% (4/40)	3% (2/79)
Proporción de estos pacientes que lograron SVR12	12% (2/17)	33% (4/12)	0 (0/4)	100% (2/2)

* Ver estudios correspondientes en la sección ENSAYOS CLÍNICOS para ver el régimen de tratamiento con Olysio + PR.

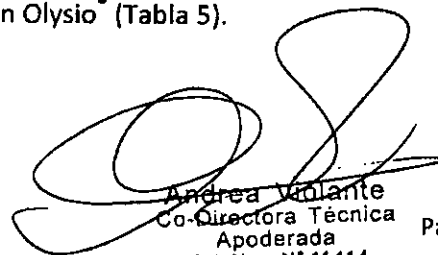
Resistencia cruzada

Algunas de las sustituciones de aminoácidos de NS3 emergentes del tratamiento detectadas en pacientes tratados con Olysio que no lograron SVR en estudios clínicos (tales como R155K) han demostrado que reducen la actividad anti-HCV de telaprevir, boceprevir, y otros PIs NS3/4A. El impacto de la exposición previa a simeprevir en pacientes que no lograron SVR sobre la eficacia de posteriores regímenes de tratamiento basados en PI NS3/4A contra el HCV no se ha establecido. No hay datos clínicos sobre la eficacia de Olysio en pacientes con antecedentes de exposición a los PIs NS3/4A telaprevir o boceprevir. Las variantes estudiadas resistentes a simeprevir permanecieron susceptibles a los inhibidores de polimerasa nucleósidos y no nucleósidos del HCV representativos, y los inhibidores de NS5A. Las variantes que transportan sustituciones de aminoácidos que confieren susceptibilidad reducida a los inhibidores de NS5A (Y93C/H), inhibidores de nucleósidos (S96T, S282T) e inhibidores no nucleósidos (C316N, M414I/L, P495A) permanecieron susceptibles a simeprevir *in vitro*.

Farmacogenómica

Una variante genética cercana al gen que codifica el interferón -lambda-3 (IL28B rs12979860, un cambio de C a T) es un fuerte indicador de respuesta a PegIFN-alfa y RBV. En los estudios de Fase 3, el genotipo IL28B fue un factor de estratificación; por lo tanto, se determinó el genotipo IL28B en todos los pacientes.

En general, los índices de SVR fueron más bajos en sujetos con los genotipos CT y TT cuando se compara con aquellos que tienen el genotipo CC. Entre ambos fracasos con tratamiento previo y sin experiencia con el tratamiento, los sujetos de todos los genotipos IL28B presentaron índices de SVR superiores con regímenes que contienen Olysio (Tabla 5).


 Andrea Volante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

3877

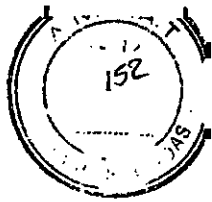


Tabla 5: Índices de SVR12 por el genotipo *IL28B* rs12979860.

Estudio	Genotipo <i>IL28B</i> rs12979860	SVR12, % (n/N)	
		Olysio® + PR N=781	Placebo + PR N=397
C208 y C216 (sin experiencia con el tratamiento)	C/C	94% (143/152)	80% (63/79)
	C/T	78% (228/292)	41% (61/147)
	T/T	61% (47/77)	21% (8/38)
HPC3007 (con recaída previa)	C/C	89% (55/62)	53% (18/34)
	C/T	78% (131/167)	34% (28/83)
	T/T	65% (20/31)	19% (3/16)

Infección por el genotipo 4 del HCV

La seguridad y la eficacia de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV en pacientes con infección por el genotipo del HCV 4 se investigan en un estudio en curso de Fase 3 (ver REACCIONES ADVERSAS).

Co-infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

La seguridad y la eficacia de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV en pacientes co-infectados con genotipo 1 del HCV 1/VIH se están investigando en un estudio en curso de Fase 3 (ver REACCIONES ADVERSAS y Acción y farmacología clínica, Farmacocinética). Para obtener información sobre interacciones con agentes anti-retrovirales contra el VIH, ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

TOXICOLOGÍA

Toxicidad aguda

Simeprevir fue bien tolerado después de dosis únicas de hasta 500 mg/kg en ratones, 1000 mg/kg en ratas, 160 mg/kg en perros y 300 mg/kg en monos. Sólo ocurrieron cambios limitados en estos niveles de dosis (heces blandas en ratas, ratones y perros, reducciones en el colesterol y triglicéridos en perros, aumentos en la bilirrubina y AST en monos).

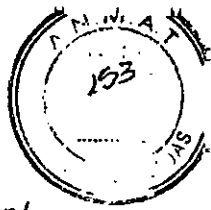
No hay efectos adversos de simeprevir sobre las funciones vitales (cardíaca, respiratoria y del sistema nervioso central) en estudios en animales.

Toxicidad crónica

Se condujeron estudios de toxicidad oral con dosis reiteradas con simeprevir en ratones (hasta 3 meses), ratas (hasta 6 meses), perros (hasta 9 meses), y monos (hasta 28 días). Se observaron efectos gastrointestinales en todas las especies. Una incidencia más alta de heces blandas,

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 14 de 59



mucoideas o pálidas se observó en ratones, ratas y/o perros. La presencia de dilatación/vacuolización de los enterocitos apicales en el duodeno y el yeyuno se observaron en ratones, ratas y perros. La formulación del compuesto causó contenidos anormales del estómago y/o distensión abdominal, en ratones y ratas, como resultado del vaciamiento gástrico demorado. Se observaron efectos hepáticos en ratones, ratas y perros. Estos hallazgos con frecuencia se vieron acompañados por aumentos en la bilirrubina, ALT, AST y ALP.

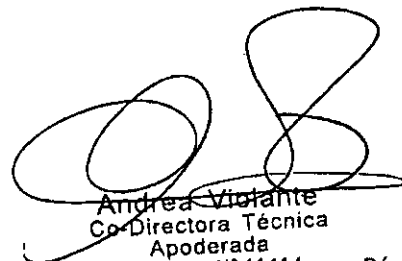
En perros, simeprevir se asoció con necrosis hepatocelular multifocal reversible con aumentos asociados en ALT, AST, fosfatasa alcalina y/o bilirrubina. Este efecto se observó después de 6 meses de administración con exposiciones sistémicas más altas (11 veces) que las de los humanos a la dosis recomendada de 150 mg una vez por día. Este hallazgo no se observó después de 9 meses de administración a los niveles de dosis correspondientes a 4 veces la exposición clínica. La necrosis hepática se recuperó completamente después de un período de tratamiento de 1 mes posterior al tratamiento diario durante un mes en perros. En monos, se observaron aumentos en AST, bilirrubina total y bilirrubina directa.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No se observó evidencia de genotoxicidad con simeprevir en un ensayo de mutagenicidad bacteriana y ensayo de aberración cromosómica en mamíferos in vitro ni en el estudio del micro núcleo en el ratón. Simeprevir no se evaluó para determinar su potencial carcinogénico. RBV mostró que es genotóxico en varios análisis in vitro e in vivo. RBV no fue oncogénico en un estudio de 6 meses de p53+/- en ratones transgénicos o un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas. Véase la información de prescripción para RBV.

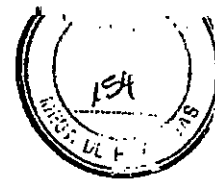
Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Simeprevir no tuvo efecto sobre la fertilidad, capacidades reproductivas, desarrollo embrionario-fetal, y pre- y post natal en ratas hasta 500 mg/kg correspondientes a una exposición similar a la de los humanos. En ratones, no se observaron malformaciones hasta 1000 mg/kg, pero esta dosis produjo toxicidad embrio-fetal y maternal y el NOAEL se considera por lo tanto que es de 500 mg/kg (exposición de 221 µg.h/ml el Día 15 del embarazo). No se observaron efectos adversos en un estudio del desarrollo pre- y postnatal en la rata a niveles de dosis de hasta 500 mg/kg/día ($C_{máx}$ 6,4 µg/ml, AUC_{0-24h} 43 µg.h/ml) correspondientes a una exposición similar a la de los humanos.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Tolerancia local

Simeprevir fue levemente irritante para los ojos en el análisis *in vitro* de irritación al ojo por permeabilidad-opacidad en la córnea de bobino. Simeprevir indujo una fuerte respuesta fototóxica en células BALB/c 3T3 *in vitro* después de la exposición a rayos UVA. Simeprevir no fue irritativo para la piel del conejo, y probablemente no produce sensibilización cutánea.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Consideraciones generales

La eficacia de Olysio[®] para tratar la hepatitis C crónica en pacientes con infección del HCV de genotipo 1 se evaluó en dos estudios de Fase 3 en pacientes sin tratamiento previo (estudios C208 y C216), un estudio de Fase 3 en pacientes que tuvieron una recidiva tras el tratamiento previo basado en interferón (estudio HPC3007) y un estudio de Fase 2b en pacientes que fracasaron en el tratamiento previo con peginterferón (PegIFN) y ribavirina (RBV) (incluidos pacientes que previamente habían tenido recidiva, respuesta parcial y nula) (estudio C206) (Tabla 6). Los pacientes de estos estudios tenían hepatopatía compensada (incluso cirrosis), HCV RNA de por lo menos 10000 UI/ml, e histopatología hepática congruente con CHC.

En pacientes sin tratamiento previo y con recidiva previa, la duración promedio del tratamiento con pegIFN-alfa y RBV en los estudios de Fase 3 fue en función de la respuesta. En estos pacientes, la duración total prevista del tratamiento del HCV fue de 24 semanas si se cumplían los siguientes criterios de tratamiento en función de la respuesta (RGT, *por sus siglas en inglés*) definidos por el protocolo durante el tratamiento: HCV RNA <25 UI/ml detectable o indetectable en la Semana 4 Y HCV RNA indetectable en la Semana 12. Las reglas de interrupción para el tratamiento del HCV se utilizaron para garantizar que los pacientes con una respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento suspendieran el mismo de manera oportuna.

La SVR (cura virológica) se definió como HCV RNA indetectable 24 semanas después del final previsto del tratamiento en el estudio de Fase 2b y HCV RNA <25 UI/ml detectable o indetectable 12 semanas después del final previsto del tratamiento en los estudios de Fase 3.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877

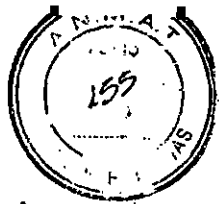


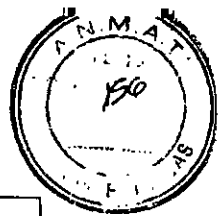
Tabla 6: Resumen del diseño del estudio para ensayos en pacientes sin tratamiento previo (QUEST-1 y QUEST-2) y con tratamiento previo (ASPIRE y PROMISE)

Nro. de ID del estudio	Fase del estudio - Tipo de control	Abierto Población	Farmacoterapia	Régimen asignado	Nro. de pacientes (Recibieron dosis/ finalizaron tratamiento)	Duración total del tratamiento
Pacientes sin tratamiento previo						
C208 (QUEST-1)	Fase 3 Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo HCV de genotipo 1 Pacientes sin tratamiento previo		Simeprevir (150 mg una vez al día) PegIFN-alfa-2a (180 µg/sem) y RBV (1000 ó 1200 mg/día según el peso corporal)	Olysio® + PR	264/ ^d	24 ó 48 semanas RGT ^c
				Olysio® con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 12 ó 36 semanas		
				Placebo+PR	130/ ^d	48 semanas
				Placebo con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 36 semanas		
C216 (QUEST-2)	Fase 3 Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo HCV de genotipo 1 Pacientes sin tratamiento previo		Simeprevir (150 mg una vez al día) PegIFN-alfa-2a o 2b ^a (180 µg/sem) y RBV (1000 ó 1200 mg/día según el peso corporal)	Olysio® + PR	257/ ^d	24 ó 48 semanas RGT ^c
				Olysio® con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 12 ó 36 semanas		
				Placebo +PR	134/ ^d	48 semanas
				Pbo con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 36 semanas		
Pacientes con tratamiento previo						

Andrea Violante
 C. de Ingeniería Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Página 17 de 59

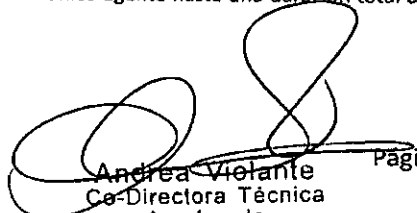
3877



Nro. de ID del estudio	Fase del estudio - Tipo de control	Abierto Población	Farmacoterapias asignado	Régimen asignado	Nro. de pacientes (Recibieron dosis/ finalizaron tratamiento)	Duración total del tratamiento
C206 (ASPIRE)	Fase 2b Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo HCV de genotipo 1 Pacientes con tratamiento previo (con recidiva previa, respuesta parcial o nula)		Simeprevir (100 ó 150 mg una vez al día) PegIFN-alfa-2a (180 µg/sem) y RBV (1000 ó 1200 mg/día según el peso corporal)	Olysio [®] 12 semanas +PR ^b	66/61	48 semanas
				Olysio [®] con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 36 semanas		
				Placebo +PR Pbo con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 36 semanas	66/59	48 semanas
HPC3007 (PROMISE)	Fase 3 Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo Pacientes con tratamiento previo (recidiva previa)		Simeprevir (150 mg una vez al día) PegIFN-alfa-2a (180 µg/sem) y RBV (1000 ó 1200 mg/día según el peso corporal)	Olysio [®] +PR	260 ^d	24 ó 48 semanas RGT ^c
				Olysio [®] con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 12 ó 36 semanas		
				Placebo +PR Pbo con PR durante 12 semanas seguido por PR durante 36 semanas	133 ^d	48 semanas

^a En el grupo de simeprevir, 177/257 y 80/257 pacientes recibieron PegIFN-alfa-2a y 2b, respectivamente. En el grupo de Pbo, 43/134 y 91/134 pacientes recibieron PegIFN-alfa-2a y 2b, respectivamente.

^b Los pacientes también fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Olysio[®] y PegIFN-alfa y RBV durante 24 y 48 semanas. Los datos presentados para el estudio agrupado de Olysio[®] + PR corresponden a dosis de 150 mg de Olysio[®] durante 12, 24 ó 48 semanas con PegIFN-alfa-2^a y RBV seguidos por PegIFN-alfa-2a y RBV como único agente hasta una duración total del tratamiento de 48 semanas.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414



c La duración total prevista del tratamiento fue de 24 semanas si se cumplía con los siguientes criterios de tratamiento en función de la respuesta (RGT, *por sus siglas en inglés*) definidos por el protocolo durante el tratamiento: HCV RNA <25 UI/ml detectable o Indetectable en la Semana 4 Y HCV RNA indetectable en la Semana 12.

^d El estudio está en curso.

Pacientes adultos sin tratamiento previo

Estudios agrupados C208 y C216 (estudios QUEST-1 Y QUEST-2)

Características iniciales y diseño del ensayo

La eficacia de Olysio[®] en pacientes sin tratamiento previo con infección del HCV de genotipo 1 se demostró en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo, de doble vertiente y multicéntricos de Fase 3 (estudios C208 y C216). El diseño de ambos estudios fue similar. En el estudio C208, todos los pacientes recibieron PegIFN-alfa-2a; en el estudio C216, el 69% de los pacientes recibió PegIFN-alfa-2a y el 31% recibió PegIFN-alfa-2b.

En la tabla 7 se muestran las características demográficas e iniciales de los pacientes en los estudios agrupados C208 y C216.

Tabla 7: Características demográficas e iniciales de los pacientes sin tratamiento previo: estudios C208 y C216 (agrupados)

Variable	Olysio [®] + PR N=521	Placebo + PR N=264
Edad, mediana (rango)	47 años (18 a 73 años)	47 años (18 a 73 años)
Género		
Masculino	55%	57%
Grupo étnico		
Blanco	89%	93%
Negro	8%	5%
Asiático	1%	2%
Hispano	18%	15%
BMI, kg/m²		
≥30	22%	27%
HCV RNA inicial		
media de log ₁₀ UI/ml (rango)	6,41 (4,0, 7,6)	6,33 (1,4, 7,5)
>800000 UI/ml	80%	74%
Puntaje METAVIR de fibrosis		
F0-F2	74%	73%
F3	16%	15%
F4 (cirrosis)	9%	12%



Variable	Olysio® + PR N=521	Placebo + PR N=264
Genotipo del HCV		
1 ^a	48%	48%
1b	51%	50%
Genotipo H.28B		
CC	29%	30%
CT	56%	56%
TT	15%	14%

Resultados del estudio

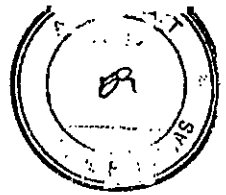
En ambos estudios de pacientes adultos sin tratamiento previo y en el análisis agrupado, las tasas de SVR12 fueron congruentes y significativamente superiores a nivel estadístico en pacientes tratados con Olysio® 150 mg en combinación con PegIFN-alfa y RBV en comparación con placebo en combinación con PegIFN-alfa y RBV. La diferencia observada entre los 2 grupos tratados fue de 30,5%. En el análisis agrupado, se alcanzó una SVR12 en el 80,4% de los pacientes del grupo de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV en comparación con el 49,9% de los pacientes del grupo de placebo en combinación con PegIFN—alfa y RBV (Tabla 8).

Tabla 8: Resultado del tratamiento en pacientes adultos sin tratamiento previo con infección del HCV de genotipo 1 (estudios agrupados de los estudios C208 y C216; análisis por intención de tratar)

Resultado del tratamiento	Olysio® + PR ^a N=521	Placebo + PR ^a N=264
SVR12 global ^b	80,4%	49,9%
Δ SVR	30,5%	
valor de P	p<0,001	
95% CI para Δ SVR	(24,1, 36,9)	
Resultado para pacientes sin SVR12		
Fracasos totales	20%	50%
Fracaso durante el tratamiento ^c	8%	33%
Cumplen con las normas de interrupción ^d	4%	28%
Otros ^e	4%	5%
Fracasos posteriores al tratamiento	12%	17%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Resultado del tratamiento	Olysio [®] + PR ^a N=521	Placebo + PR ^a N=264
Recidiva viral ^f	11%	23%
SVR12 faltante ^g	3%	2%
Rebote viral ^h	5%	9%

^a Consulte la Tabla 7 para obtener una descripción de las vertientes del tratamiento.

^b SVR12: respuesta virológica sostenida 12 semanas después del final previsto del tratamiento (EOT, *por sus siglas en inglés*). La tasa de SVR12 se ajustó a factores de estratificación, con el IC de 95% correspondiente en base a la aproximación normal. Los factores de estratificación fueron el subgenotipado del HCV, el genotipo de la IL28 y el nro. de ID del estudio. El valor de P basado en la prueba Cochran-Mantel-Haenszel controla los factores de estratificación.

^c El fracaso terapéutico durante el tratamiento se definió como la proporción de pacientes con HCV RNA detectable confirmado en el EOT (incluye pacientes que cumplieron con las normas de interrupción del tratamiento indicadas en el protocolo y/o que sufrieron un rebote viral, pero no se limita a ellos).

^d Las normas de interrupción de ambos estudios que requirieron la interrupción de todos los tratamientos fueron la reducción de $<2\log_{10}$ UI/ml en el HCV RNA desde el inicio en la Semana 12, o HCV RNA detectable confirmado y ≥ 25 UI/ml en la Semana 24 o 36.

^e Otros: incluyó pacientes que fracasaron durante el tratamiento (es decir, HCV RNA indetectable en el EOT) por motivos distintos de cumplir con las normas de interrupción virológica.

^f Las tasas de recidiva viral (es decir, HCV RNA indetectable en el EOT seguido por HCV RNA detectable durante el seguimiento) se calculan con un denominador de pacientes con HCV RNA indetectable en el EOT vigente. Incluye 4 pacientes tratados con Olysio[®] que sufrieron una recidiva luego de la SVR12.

^g Pacientes con HCV RNA indetectable en el EOT y con datos faltantes a momento de evaluación de la SVR.

^h El rebote viral se definió como un aumento confirmado en el HCV RNA de $>1\log_{10}$ UI/ml durante el tratamiento desde el nadir o HCV RNA confirmado >100 UI/ml en individuos con HCV RNA previo <25 UI/ml. El rebote viral no fue una norma de interrupción en los estudios. Es posible que los individuos con rebote viral hayan o no hayan cumplido con una norma de interrupción virológica.

Respuesta virológica sostenida basada en el tratamiento en función de la respuesta (RGT, por sus siglas en inglés) y respuesta virológica de la semana 4

Tabla 9: Respuesta virológica sostenida por tratamiento en función de la respuesta y respuesta de la semana 4 en pacientes adultos sin tratamiento previo con infección del HCV de genotipo 1 (Estudios de datos agrupados C208 y C216; análisis por intención de tratar)

Resultado del tratamiento	Olysio [®] + PR N=521	Placebo + PR N=264
Pacientes que cumplieron con la RGT definida por el protocolo ^a	88%	NA ^b
Proporción de estos pacientes que alcanzaron una SVR12	88%	
Pacientes con RVR (HCV RNA <25 UI/ml indetectable en la Semana 4)	78%	12%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 21 de 59



Resultado del tratamiento	Olysio [®] + PR N=521	Placebo + PR N=264
Proporción de estos pacientes que lograron una SVR12	90%	97%
Pacientes con HCV RNA <25 UI/ml detectable en la Semana 4	13%	8%
Proporción de estos pacientes que lograron una SVR12	67%	96%

^a Criterios de RGT definidos por el protocolo: HCV RNA <25 UI/ml detectable o indetectable en la Semana 4 Y HCV RNA indetectable en la Semana 12.

^b RGT fue aplicable a pacientes tratados con placebo. La duración total del tratamiento de estos pacientes fue de 48 semanas. El ochenta y ocho por ciento (n=459/521) de los pacientes tratados con Olysio[®] cumplió con los criterios de RGT definidos por el protocolo (HCV RNA <25 UI/ml detectable o indetectable en la Semana 4 y HCV RNA indetectable en la Semana 12) para una duración reducida del tratamiento (24 semanas); en estos pacientes, la tasa de SVR12 fue del 88% (Tabla 10). El setenta y ocho por ciento (n=404/521) de los pacientes tratados con Olysio[®] tuvo HCV RNA indetectable en la Semana 4 (RVR); en estos pacientes, la tasa de SVR12 fue del 90%, mientras que el 8% con HCV RNA indetectable al final del tratamiento sufrió recidiva viral. La proporción de pacientes tratados con Olysio[®] con HCV RNA <25 UI/ml detectable en la Semana 4 fue del 13% (n=70/521); el 67% logró una SVR12, mientras que el 23% con HCV RNA indetectable al final del tratamiento sufrió recidiva viral. El siete por ciento (n=35/521) de los pacientes tratados con Olysio[®] tuvo HCV RNA ≥25 UI/ml en la Semana 4; en estos pacientes, la tasa de SVR12 fue del 20%.

Respuesta virológica sostenida basada en factores iniciales

Las tasas de SVR12 fueron significativamente mayores a nivel estadístico para el grupo tratado con Olysio[®] que para el grupo tratado con placebo en cuanto a sexo, edad, raza, índice de masa corporal (BMI, *por sus siglas en inglés*), subgenotipado del HCV, HCV RNA inicial (≤800000 UI/ml, >800000 UI/ml), puntaje METAVIR de fibrosis y genotipo de la *1L28B*. En la Tabla 10 se muestran las tasas de SVR clasificadas por puntaje METAVIR de fibrosis, HCV RNA inicial y genotipo.

Tabla 10: Tasas de SVR12 clasificadas por características iniciales seleccionadas en pacientes adultos con la infección del HCV de genotipo 1 sin tratamiento previo (Estudios de datos agrupados C208 y C216)

Subgrupo	Olysio [®] + PR N=521	Placebo + PR N=264
HCV RNA		
≤800000 UI/ml	92%	77%
>800000 UI/ml	78%	40%
Puntaje METAVIR de fibrosis		
F0-2	84%	55%
F3-4	68%	36%

Andrea Violante
Sa. Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

Página 22 de 59

3877



F4	60%	34%
Genotipo del HCV		
1 ^e	75%	47%
1b	85%	53%

Para información sobre respuesta al tratamiento basada en el genotipo de la *IL28B* y polimorfismo inicial véase *MICROBIOLOGÍA, Farmacogenómica y Efectos de los polimorfismos HCV iniciales sobre la respuesta al tratamiento*.

Las tasas de SVR12 fueron significativamente mayores a nivel estadístico en pacientes que recibieron Olysio[®] con Peg-IFN-alfa-2a o Peg-IFN-alfa-2b y RBV (88% y 78%, respectivamente) que en los pacientes que recibieron placebo con Peg-IFN-alfa-2a o Peg-IFN-alfa-2b y RBV (62% y 42%, respectivamente) (estudio C216).

Pacientes adultos con tratamiento previo

Pacientes con recidiva previa a PegIFN-alfa y RBV (estudio PROMISE)

Características iniciales y diseño del ensayo

El estudio HPC3007 (PROMISE) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de doble vertientes, multicéntrico de Fase 3 en pacientes con infección del HCV de genotipo 1 que tuvieron una recidiva luego del tratamiento previo basado en IFN.

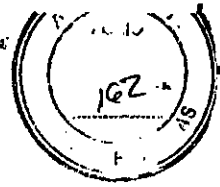
En la Tabla 11 se muestran las características demográficas e iniciales de los pacientes del Estudio HPC3007.

Tabla 11: Características demográficas e iniciales de pacientes con recidiva previa a PegIFN-alfa y RBV: Estudio HPC3007

Variable	Olysio [®] + PR N=260	Placebo + PR N=133
Edad, mediana (rango)	52 años (20 a 71 años)	52 años (20 a 71 años)
Género		
Masculino	69%	59%
Grupo étnico		
Blanco	94%	96%
Negro	3%	3%
Asiático	3%	1%
Hispano	8%	5%

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 23 de 59



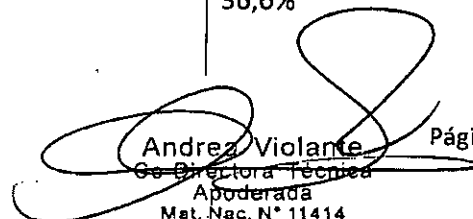
Variable	Olysio [®] + PR N=260	Placebo + PR N=133
BMI, kg/m²		
≥30	25%	27%
HCV RNA inicial		
media de log ₁₀ UI/ml (rango)	6,42 (4,6, 7,7)	6,47 (3,1, 7,5)
>800000 UI/ml	84%	83%
Puntaje METAVIR de fibrosis		
F0-F2	67%	74%
F3	18%	11%
F4 (cirrosis)	16%	14%
Genotipo del HCV		
1 ^a	42%	41%
1b	57%	59%
Genotipo de la IL28B		
CC	24%	26%
CT	64%	62%
TT	12%	12%
Tratamiento previo basado en IFN		
PegIFN-alfa-2a/RBV	68%	66%
PegIFN-alfa-2b/RBV	27%	27%

Resultados del estudio

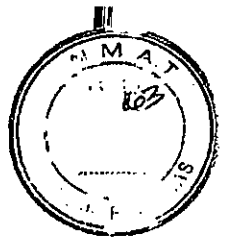
En pacientes adultos con tratamiento previo que tuvieron una recidiva luego de un tratamiento previo basado en interferón, las tasas de SVR12 fueron significativamente superiores a nivel estadístico en pacientes tratados con Olysio[®] 150 mg en combinación con PegIFN-alfa y RBV que en los tratados con placebo en combinación con PegIFN-alfa y RBV (79,6% y 36,6%, respectivamente) (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección del HCV de genotipo 1 que tuvieron una recidiva luego de un tratamiento previo basado en IFN (Estudio HPC3007; análisis por intención de tratar)

Resultado del tratamiento	Olysio [®] + PR ^a N=260	Placebo + PR ^a N=133
SVR12 global ^b	79,6%	36,6%
ΔSVR ^c	43,0%	


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

3877



Resultado del tratamiento	Olysio ^a + PR ^a N=260	Placebo + PR ^a N=133
Valor de P	p<0,001	
95% CI para Δ SVR	(33,8, 52,3)	
Resultados de pacientes sin SVR12		
Fracasos totales	23%	65%
Fracaso durante el tratamiento	3%	27%
Cumplieron con las normas de interrupción ^c	2%	11%
Otros	1%	17%
Fracasos posteriores al tratamiento	20%	38%
Recidiva viral ^d	19%	48%
SVR12 faltante	2%	4%
Rebote viral	2%	0

^a Consulte la Tabla 19 para conocer las duraciones de los tratamientos.

^b SVR12: Respuesta virológica sostenida 12 semanas después del final previsto del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés). La tasa de SVR12 se ajustó a factores de estratificación, con un IC del 95% correspondiente en base a la aproximación normal. Los factores de estratificación fueron el subgenotipado del HCV y el genotipo de la IL28. El valor de P basado en la prueba Cochran-Mantel-Haenszel controla los factores de estratificación.

^c Las normas de interrupción que requirieron la interrupción de todos los tratamientos fueron la reducción de $<2 \log_{10}$ UI/ml en el HCV RNA desde el inicio en la Semana 12, o HCV RNA confirmado detectable y ≥ 25 UI/ml en la Semana 24 ó 36.

^d Las tasas de recidiva viral (es decir, HCV RNA indetectable en el EOT seguido por HCV RNA detectable durante el seguimiento) se calculan con un denominador de pacientes con HCV RNA indetectable en el EOT vigente y con al menos un seguimiento de la evaluación de HCV RNA. Incluye 5 pacientes tratados con Olysio^a que sufrieron una recidiva luego de la SVR12.

^e Para más definiciones, ver las notas al pie de la Tabla 9.

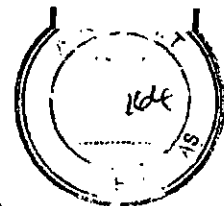
Tratamiento en función de la respuesta (RGT, por sus siglas en inglés) y respuesta virológica sostenida basada en la respuesta virológica de la semana 4

Tabla 13: Respuesta virológica sostenida por el tratamiento en función de la respuesta y la respuesta de la semana 4 en pacientes con recidiva previa con infección del HCV de genotipo 1 (HPC3007; análisis por intención de tratar)

Resultado del tratamiento	Olysio ^a + PR N=260	Placebo + PR N=133
Pacientes que cumplieron con el RGT ^a definido por el protocolo	93%	NA ^b
Proporción de estos pacientes que alcanzaron una SVR12	83%	

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 25 de 59



Resultado del tratamiento	Olysio ^o + PR N=260	Placebo + PR N=133
Pacientes con RVR (HCV RNA <25 UI/ml indetectable en la Semana 4) Proporción de estos pacientes que lograron una SVR12	77% 87%	3% 100%
Pacientes con HCV RNA <25 UI/ml detectable en la Semana 4 Proporción de estos pacientes que lograron una SVR12	18% 60%	8% 91%

^a Criterios de RGT definidos por el protocolo: HCV RNA <25 UI/ml detectable o indetectable en la Semana 4 Y HCV RNA indetectable en la Semana 12.

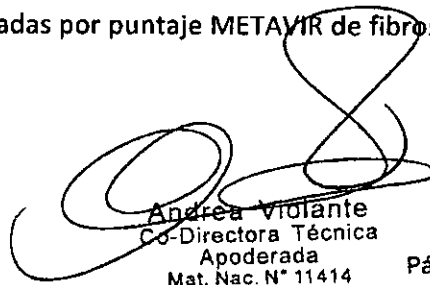
^b RGT no fue aplicable a pacientes tratados con placebo. Estos pacientes tuvieron un tratamiento total de 48 semanas de duración.

El noventa y tres por ciento (n=241/260) de los pacientes tratados con Olysio^o cumplió con los criterios de RGT definidos por el protocolo (HCV RNA <25 UI/ml detectable o indetectable en la Semana 4 y HCV RNA indetectable en la Semana 12); en estos pacientes, la tasa de SVR12 fue del 83% (Tabla 14).

El setenta y siete por ciento (n=200/260) de los pacientes tratados con Olysio^o tuvo HCV RNA indetectable en la Semana 4 (RVR); en estos pacientes, la tasa de SVR12 fue del 87%, mientras que el 13% con HCV RNA indetectable al final del tratamiento sufrió recidiva viral. La proporción de pacientes tratados con Olysio^o con HCV RNA <25 UI/ml detectable en la Semana 4 fue del 18% (n=47/260); el 60% logró una SVR12, mientras que el 40% con HCV RNA indetectable al final del tratamiento sufrió recidiva viral. El cinco por ciento (n=12/260) de los pacientes tratados con Olysio^o tuvo HCV RNA ≥25 UI/ml en la Semana 4; en estos pacientes, la tasa de SVR12 fue del 42%.

Respuesta virológica sostenida basada en factores iniciales

Las tasas de SVR12 fueron significativamente mayores a nivel estadístico para el grupo tratado con Olysio^o que para el grupo tratado con placebo en cuanto a sexo, edad, raza, índice de masa corporal (BMI, *por sus siglas en inglés*), subgenotipado de HCV, HCV RNA inicial (≤800000 UI/ml >800000 UI/ml), tratamiento previo de HCV, puntaje METAVIR de fibrosis y genotipo *IL28B*. En la Tabla 14 se muestran las tasas de SVR clasificadas por puntaje METAVIR de fibrosis, HCV RNA inicial y genotipo.


 Andrea Vidante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

3877

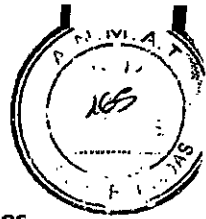


Tabla 14: Tasas de SVR12 clasificadas por características iniciales seleccionadas en pacientes adultos con infección del HCV de genotipo 1 que tuvieron una recidiva tras un tratamiento previo basado en interferón (estudio HPC3007)

Subgrupo	Olysio® + PR N=260	Placebo + PR N=133
HCV RNA		
≤800000 UI/ml	83%	57%
>800000 UI/ml	79%	33%
Puntaje METAVIR de fibrosis		
F0-2	82%	41%
F3-4	73%	24%
F4	74%	26%
Genotipo de HCV		
1 ^a	70%	28%
1b	86%	43%

Para información sobre respuesta al tratamiento basada en el genotipo de *IL28B* y polimorfismo inicial véase *MICROBIOLOGÍA, Farmacogenómica y Efectos de los polimorfismos HCV iniciales sobre la respuesta al tratamiento.*

Pacientes sin respuesta al tratamiento previo (incluidos pacientes con respuesta parcial y nula), estudio ASPIRE

Características iniciales y diseño del estudio

El estudio C206 (ASPIRE) fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 7 vertientes y de Fase 2b en pacientes con infección del HCV de genotipo 1 que fracasaron en un tratamiento anterior con PegIFN-alfa y RBV (incluidos paciente con recidiva, respuesta parcial o nula previa).

En la Tabla 15 se muestran las características demográficas e iniciales de los pacientes del Estudio C206.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

3877

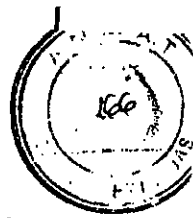
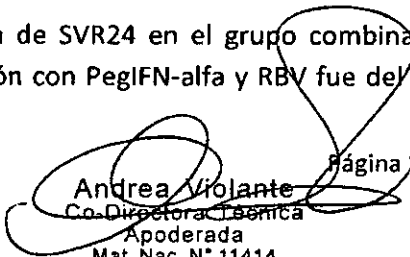


Tabla 15: Características demográficas e iniciales agrupadas de pacientes con tratamiento previo (con recidiva, respuesta parcial o nula): Estudio C206

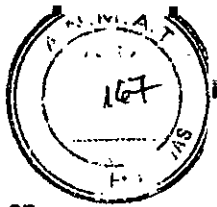
Variable	Agrupados 150 mg Olysio [®] + PR N=199	Placebo + PR N=66
Edad, mediana (rango)	50 años (20 a 69 años)	51 (22 a 66 años)
Género		
Masculino	68%	64%
Grupo étnico		
Blanco	93%	94%
Negro	5%	2%
Asiático	1%	3%
BMI, kg/m²		
≥30	27%	30%
HCV RNA inicial		
media de log ₁₀ UI/ml (rango)	6,52 (3,5, 7,7)	6,54 (5,2, 7,6)
>800000 UI/ml	85%	83%
Puntaje METAVIR de fibrosis		
F0-F2	66%	64%
F3	15%	20%
F4 (cirrosis)	20%	16%
Genotipo de HCV		
1 ^a	42%	41%
1b	57%	59%
Genotipo de IL28B		
CC	17%	22%
CT	63%	64%
TT	20%	14%
Clasificación de pacientes por respuesta previa a PegIFN-alfa y RBV		
Recidiva	40%	41%
Respuesta parcial	35%	35%
Respuesta nula	25%	24%

Resultados del estudio

En base a un número reducido de pacientes, la tasa de SVR24 en el grupo combinado que recibió una dosis de 150 mg de Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV fue del 53% en


 Página 28 de 59
 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

3877



pacientes con respuesta previa nula y del 75% en pacientes con respuesta previa parcial, en contraste con 15% y 6% en los grupos respectivos de placebo en combinación con PegIFN-alfa y RBV (Tabla 16 y Tabla 17).

Tabla 16: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección del HCV de genotipo 1 que fracasaron en un tratamiento previo con PegIFN-alfa y RBV (Estudio C206; pacientes con respuesta parcial previa)

Resultado del tratamiento	150 mg Olysio [®] 12 semanas + PR ^a N=23	Agrupado 150 mg Olysio [®] + PR ^a N=69	Placebo + PR ^a N=23
SVR24 global ^b	62%	75%	6%
Δ SVR ^c	56%	69%	
Resultado de pacientes sin SVR24			
Fracasos totales	26% (6/23)	19% (13/69)	87% (20/23)
Fracaso durante el tratamiento	22% (5/23)	16% (11/69)	78% (18/23)
Cumplen con las normas de interrupción ^d	0 (0/23)	4% (3/69)	70% (16/23)
Rebote viral ^e	17% (4/23)	10% (7/69)	4% (1/23)
Otros ^f	4% (1/23)	1% (1/69)	5% (1/23)
Fracasos posteriores al tratamiento	4% (1/23)	3% (2/69)	9% (2/23)
Recidiva viral	6% (1/17)	5% (3/56)	50% (2/4)
SVR12 faltante	9% (2/23)	3% (2/69)	0 (0/23)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Tabla 17: Resultado del tratamiento en pacientes adultos con infección del HCV de genotipo 1 que fracasaron en un tratamiento previo con PegIFN-alfa y RBV (Estudio C206; pacientes con respuesta previa nula)

Resultado del tratamiento	150 mg Olysio ^o 12 semanas + PR ^a N=17	Agrupado 150 mg Olysio ^o + PR ^a N=51	Placebo + PR ^c N=16
SVR24 global ^b	58%	53%	15%
Δ SVR ^c	43%	38%	
Resultados de pacientes sin SVR24			
Fracasos totales	47% (8/17)	49% (25/51)	81% (13/16)
Fracaso durante el tratamiento	35% (6/17)	29% (15/51)	75% (12/16)
Cumplen con las normas de interrupción ^d	18% (3/17)	8% (4/51)	75% (12/16)
Rebote viral ^e	12% (2/17)	20% (10/51)	0 (0/16)
Otros ^f	6% (1/17)	2% (1/51)	0 (0/16)
Fracasos posteriores al tratamiento	12% (2/17)	20% (10/51)	6% (1/16)
Recidiva viral	18% (2/11)	28% (10/36)	25% (1/4)
SVR12 faltante	0 (0/17)	0 (0/51)	0 (0/16)

^a Consulte la Tabla 19 para conocer las duraciones de los tratamientos.

^b SVR24: Respuesta virológica sostenida 24 semanas después del final previsto del tratamiento (EOT, *por sus siglas en inglés*). La tasa de SVR24 se ajustó a factores de estratificación (subgenotipado del HCV y respuesta previa).

^c Basada en un modelo de regresión logística con covariables de tratamiento y factores de estratificación.

^d Las normas de interrupción que requirieron la interrupción de todos los tratamientos fueron la reducción de $<1\log_{10}$ UI/ml en HCV RNA desde el inicio en la Semana 4, reducción de $<2\log_{10}$ UI/ml en HCV RNA desde el inicio en la Semana 12, HCV RNA confirmado detectable y ≥ 25 UI/ml en la Semana 24 ó 36.

^e El rebote viral se definió como un aumento confirmado en el HCV RNA de $>1\log_{10}$ UI/ml durante el tratamiento desde el nadir o HCV RNA confirmado >100 UI/ml en individuos con HCV RNA previo <25 UI/ml. El rebote viral también fue una norma de interrupción en el estudio.

^f Otros: Incluyó pacientes que fracasaron durante el tratamiento (es decir, HCV RNA detectable en el EOT) por motivos diferentes de cumplir con las normas de interrupción virológica o con el rebote viral.

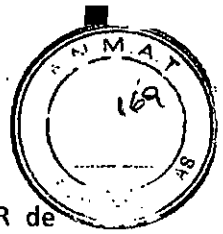
^g Para más definiciones, ver las notas al pie de la Tabla 9.

Respuesta virológica sostenida basada en factores iniciales

En base a un número reducido de pacientes, las tasas de SVR24 fueron más elevadas en los pacientes tratados con Olysio^o que en los pacientes que recibieron placebo en combinación con

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobado
Mec. Nac. N° 11714
Página 30 de 59

3877



PegIFN-alfa y RBV, independientemente del subgenotipado del HCV, puntaje METAVIR de fibrosis y genotipo de la *IL28B* (ver Tabla 18).

Tabla 18: Tasas de SVR24 clasificadas según características iniciales seleccionadas en pacientes adultos con infección del HCV de genotipo 1 que fracasaron en un tratamiento previo con PegIFN-alfa y RBV (Estudio C206; pacientes con respuesta previa parcial o nula)

Subgrupo	Pacientes con respuesta previa parcial		Pacientes con respuesta previa nula	
	150 mg agrupados Olysio® + PR % (n/N)	Placebo+ PR % (n/N)	150 mg agrupados Olysio® + PR % (n/N)	Placebo+ PR % (n/N)
HCV RNA				
≤800000 UI/ml	80% (8/10)	33% (1/3)	33% (1/3)	75% (3/4)
≤800000 UI/ml	75% (44/59)	5% (1/20)	52% (25/48)	0
Puntaje METAVIR de fibrosis				
F0-2	79% (38/48)	8% (1/12)	66% (19/29)	23% (3/13)
F3-4	67% (14/21)	10% (1/10)	33% (7/21)	0% (0/3)
F4	82% (9/11)	0% (0/2)	31% (4/13)	0% (0/2)
Genotipo del HCV				
1 ^a	56% (14/25)	13% (1/8)	42% (11/26)	0 (0/7)
1b	88% (38/43)	7% (1/15)	58% (14/24)	33% (3/9)

Eficacia a largo plazo en pacientes adultos

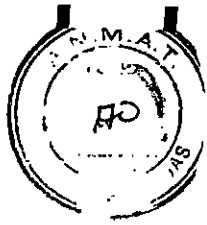
Los datos provisionales obtenidos de un estudio de seguimiento de 3 años de duración que está en curso (estudio HPC3002) en pacientes con y sin experiencia previa que lograron una SVR con un tratamiento basado en Olysio® en estudios previos de Fase 2b mostraron que todos los pacientes (N=166) mantuvieron HCV RNA indetectable durante una mediana de tiempo de seguimiento de 16 meses.

Resultados informados por lo pacientes

En base a estudios con pacientes con y sin tratamiento previo, la adición de Olysio® a PegIFN-alfa y RBV no aumentó la gravedad de la fatiga informada por los pacientes, los síntomas depresivos o las dificultades para trabajar y realizar actividades cotidianas o la medición de la calidad de vida relacionada con la salud más allá de lo que se observó en pacientes tratados con placebo, PegIFN-alfa y RBV. Además, los pacientes tratados con Olysio® tuvieron periodos (semanas) de fatiga, síntomas depresivos y dificultades para trabajar y realizar actividades cotidianas significativamente menores que los tratados solamente con PegIFN-alfa y RBV.

Andrea Violante, 31 de 59
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones posológicas

Olysio[®] debe administrarse en combinación con PegIFN-alfa y RBV. Consultar el prospecto para conocer las indicaciones posológicas de PegIFN-alfa y RBV.

Las cápsulas deben administrarse por vía oral únicamente.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Olysio[®] es de 150 mg una vez al día.

Olysio[®] debe administrarse con alimentos. El tipo de alimento no afecta la exposición de simeprevir (ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, *Farmacocinética*). La cápsula debe tragarse entera.

Duración del tratamiento

La duración recomendada del tratamiento con Olysio[®] es de 12 semanas en combinación con PegIFN-alfa y RBV.

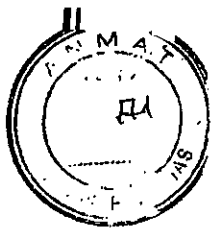
En todos los pacientes, el tratamiento con Olysio[®] debe iniciarse en combinación con PegIFN-alfa y RBV, y administrarse durante 12 semanas. Deben evaluarse los niveles de HCV RNA en la Semana 4 del tratamiento para determinar la duración total del tratamiento con PegIFN-alfa y RBV. En la Tabla 19, se presenta la duración recomendada del tratamiento con Olysio[®], PegIFN-alfa y RBV. Consultar la Tabla 5 para conocer las normas de interrupción del tratamiento. La duración recomendada del tratamiento que se muestra en la Tabla 19 también se aplica a pacientes con cirrosis. No se han estudiado pacientes con cirrosis descompensada.

Tabla 19: Duración del tratamiento^a siguiendo las pautas del tratamiento en función de la respuesta (RGT, por sus siglas en inglés) en pacientes sin tratamiento previo y con una recidiva previa, y en pacientes sin respuesta al tratamiento previo (incluidos pacientes con respuesta parcial y nula)

Grupo de pacientes	HCV RNA en la Semana 4	Tratamiento triple Olysio [®] Peginterferón alfa y Ribavirina	Tratamiento doble Peginterferón alfa y Ribavirina	Duración total del tratamiento
Pacientes sin tratamiento previo	Indetectable ^c	Primeras 12 semanas	12 semanas adicionales	24 semanas
y con recidiva previa ^{c,f}	<25 IU/ml detectable ^d	Primeras 12 semanas	36 semanas adicionales	48 semanas
Pacientes sin	Indetectable ^c o	Primeras 12	36 semanas	48 semanas

Página 32 de 59

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Grupo de pacientes	HCV RNA en la Semana 4	Tratamiento triple Olysio ^o Peginterferón alfa y Ribavirina	Tratamiento doble Peginterferón alfa y Ribavirina	Duración total del tratamiento
respuesta al tratamiento previo ^c (incluidos pacientes con respuesta parcial ^e y nula ^h)	<25 IU/ml detectable ^d	semanas	adicionales	

^a Duración del tratamiento siempre que un paciente no cumpla con una norma de interrupción del tratamiento (ver Tabla 20).

^b Se recomienda el uso de un ensayo sensible y en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *por sus siglas en inglés*) para monitorear los niveles de HCV RNA durante el tratamiento. El ensayo debe tener un límite inferior de cuantificación de HCV RNA igual o mayor que 25 UI/ml y un límite de detección de HCV RNA de aproximadamente 10-15 UI/ml (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y pruebas de laboratorio**).

^c "Indetectable" corresponde a un resultado de objetivo no detectado.

^d "<25 IU/ml detectable" corresponde a un valor de HCV RNA por debajo de 25 IU/ml, o al objetivo detectado pero por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ, *por sus siglas en inglés*) del ensayo empleado.

^e Individuo con recidiva o sin respuesta previa; luego del tratamiento previo con interferón (pegilado o no pegilado) y RBV (ver **ENSAYOS CLÍNICOS**).

^f Individuo con recidiva previa: HCV RNA indetectable al final del tratamiento previo basado en interferón y HCV RNA detectable durante el seguimiento.

^g Individuo con respuesta parcial: Reducción previa de $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml en HCV RNA durante el tratamiento desde el inicio del estudio en la Semana 12 y HCV RNA detectable en la última medición durante el tratamiento.

^h Individuo con respuesta nula: Reducción previa de $< 2 \log_{10}$ IU/ml en HCV RNA durante el tratamiento desde el inicio del estudio en la Semana 12 y HCV RNA detectable en la última medición durante el tratamiento.

Suspensión de la dosis

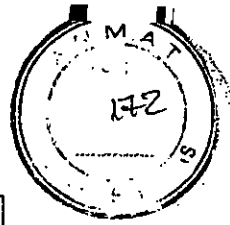
Se recomienda la suspensión del tratamiento en pacientes con una respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento debido a que es poco probable que alcancen una respuesta virológica sostenida (SVR, *por sus siglas en inglés*) y es posible que desarrollen resistencia emergente del tratamiento. En la Tabla 5 se presentan los umbrales de HCV RNA que suscitan la suspensión del tratamiento (es decir, las normas de interrupción del tratamiento).

Tabla 20: Normas de interrupción del tratamiento en pacientes con una respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento

HCV RNA	Acción
Semana 4 del tratamiento: ≥ 25 UI/ml	Suspenda Olysio ^o , peginterferón alfa y ribavirina
Semana 12 del tratamiento: detectable ^a	Suspenda peginterferón alfa y ribavirina (el tratamiento con Olysio ^o se completa en la Semana 12)

Andrea Violante ^o **Página 33 de 59**
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 44414

3877



Semana 24 del tratamiento: detectable ^a	Suspenda peginterferón alfa y ribavirina
---	--

^a Se recomienda la reevaluación de HCV RNA en caso de HCV RNA detectable luego de HCV RNA indetectable previo para confirmar los niveles de HCV RNA antes de suspender el tratamiento de HCV.

Detectable corresponde a HCV RNA por debajo del límite inferior de cuantificación pero detectado o HCV RNA \geq el límite inferior de cuantificación del ensayo usado.

Si se suspende la administración de PegIFN-alfa o RBV por cualquier motivo, también debe suspenderse la administración de Olysio[®].

Ajuste o interrupción de dosis

Para evitar que el tratamiento fracase, no debe reducirse ni interrumpirse la dosis de Olysio[®]. Si se suspende el tratamiento con Olysio[®] por reacciones adversas o respuesta virológica inadecuada durante el tratamiento, el mismo no debe reiniciarse. Si las reacciones adversas, relacionadas potencialmente con PegIFN-alfa y/o RBV, requieren el ajuste o la interrupción de dosis de cualquiera de los medicamentos, consulte las indicaciones resumidas en el prospecto de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos (>65 años de edad)

Hay pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Olysio[®] en pacientes mayores de 65 años. No se requieren ajustes de dosis de Olysio[®] en pacientes de edad avanzada (ver *ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética*).

Pacientes pediátricos (<18 años de edad)

No se pueden dar recomendaciones posológicas para pacientes <18 años de edad. Olysio[®] no está indicado en pacientes pediátricos (ver *ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética*).

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis de Olysio[®] en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (índice de Child-Pugh Clase A o B); no se pueden dar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave (índice de Child-Pugh Clase C) (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética*). No se han estudiado la seguridad y eficacia de Olysio[®] en pacientes con cirrosis descompensada.

Consulte el prospecto para obtener información sobre PegIFN-alfa y RBV contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada (índice de Child-Pugh Clase B o C).

Andrea Volante Página 34 de 59
Co-Directora Técnica
Apoquerada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis de Olysio® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES* y *ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA DETALLADA, Farmacocinética*).

Consulte el prospecto para obtener información sobre PegIFN-alfa y RBV en relación con el uso en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <50 ml/min).

Dosis omitida

Si el paciente omite una dosis de Olysio® durante menos de 12 horas después del horario habitual de administración, debe tomar la dosis omitida de Olysio® con alimentos lo antes posible y luego tomar la próxima dosis con alimentos en el horario habitual.

Si un paciente omite una dosis de Olysio® durante más de 12 horas después del horario habitual de administración, no debe tomar la dosis omitida, sino que debe reanudar la toma habitual de Olysio® con alimentos en el horario habitual.

CONTRAINDICACIONES

Olysio® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a simeprevir o cualquier otro ingrediente de la formulación o componente del envase. Para conocer la lista completa, ver *FORMAS FARMACÉUTICAS, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO*.

Las contraindicaciones de PegIFN-alfa y RBV también se aplican al tratamiento combinado con Olysio®. Consulte el prospecto para ver la lista de contraindicaciones de PegIFN-alfa y RBV.

El tratamiento combinado con Olysio® está contraindicado en mujeres embarazadas y hombres cuya pareja mujer esté embarazada, pueda estar embarazada o planea quedar embarazada debido a los riesgos de anomalías congénitas y de muerte fetal asociados con RBV (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

El tratamiento con Olysio® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el control de la hepatitis C crónica.

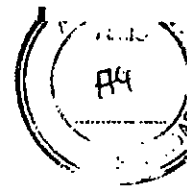
Olysio® no debe usarse como monoterapia.

Olysio® debe recetarse en combinación con PegIFN-alfa y RBV. Por lo tanto, debe consultarse el prospecto de PegIFN-alfa y RBV antes de comenzar el tratamiento con Olysio®. Las advertencias y precauciones relacionadas con PegIFN-alfa y RBV también se aplican al tratamiento combinado con Olysio®.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 35 de 59

3877



No se han establecido la seguridad y eficacia de Olysio® en combinación con medicamentos anti-HCV diferentes de PegIFN-alfa y RBV.

Las tasas de respuesta virológica sostenida (SVR, *por sus siglas en inglés*) de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV fueron reducidas en pacientes con hepatitis C de genotipo 1a con un polimorfismo NS3 Q80K en el inicio en comparación con aquellos sin polimorfismo Q80K. Cuando sea posible, podrían considerarse pruebas de polimorfismo Q80K en pacientes con el HCV de genotipo 1a. De realizarse las pruebas, esta información deberá tenerse en cuenta al considerar el tratamiento con Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV. Otra opción es controlar a los pacientes mediante la evaluación de los niveles de HCV RNA tal como se describe en los lineamientos generales del tratamiento (ver Tablas 4 y 5, *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*). Las tasas de SVR fueron más elevadas en pacientes con genotipo 1a y polimorfismo Q80K que lograron una respuesta virológica rápida (RVR: HCV RNA indetectable en la Semana 4 del tratamiento) en comparación con aquellos que no. Las tasas de SVR para los niveles de HCV RNA en la Semana 4 se presentan en la sección *MICROBIOLOGÍA, Efecto de los polimorfismos HCV en el inicio sobre la respuesta al tratamiento*.

Una gran proporción de individuos con respuesta previa nula al tratamiento (especialmente aquellos con cirrosis) no lograron una SVR y tuvieron un surgimiento de sustituciones asociadas con la resistencia a simeprevir al ser tratados con Olysio®.

Uso en pacientes que fracasaron en un tratamiento previo con antivirales de acción directa contra el HCV

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Olysio® en pacientes que fracasaron en un tratamiento previo con Olysio® u otro antiviral de acción directa contra el HCV.

Uso en pacientes con otros genotipos de HCV

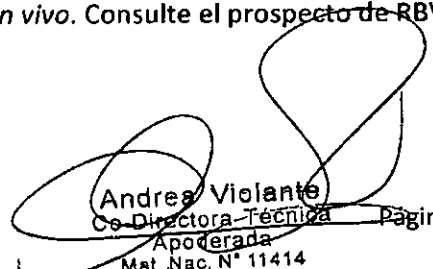
Los datos clínicos son insuficientes para respaldar el uso de Olysio® en pacientes con HCV de genotipos 2, 3, 5 ó 6. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes con genotipo 4.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con simeprevir. Simeprevir no fue genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo* (ver *TOXICOLOGÍA*).

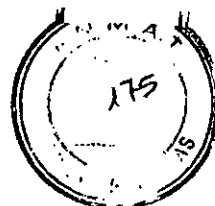
Uso con RBV y PegIFN-alfa: RBV no fue oncogénico en un estudio con ratones transgénicos p53 +/- de 6 meses de duración ni en un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. RBV es genotóxico en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Consulte el prospecto de RBV.

Interacciones medicamentosas


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nac. N° 11414

Página 36 de 59

3877



No se recomienda la administración concomitante de Olysio[®] con sustancias que inducen o inhiben de forma moderada o fuerte el citocromo P450 3A (CYP3A) ya que podría producir una exposición significativamente menor o mayor de simeprevir, respectivamente (ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*).

Eventos hepáticos

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis de Olysio[®] en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (índice de Child-Pugh Clase A o B) (Ver *ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética*).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Olysio[®] en pacientes infectados con el HCV con insuficiencia hepática moderada o severa (índice de Child-Pugh Clase B o C, puntuación mayor o igual a 7) o en pacientes con hepatopatía descompensada.

Consulte el prospecto de PegIFN-alfa y RBV que están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada (es decir, índice de Child-Pugh Clase B o C).

Eventos gastrointestinales

Olysio[®] contiene lactosa. Este medicamento no se recomienda para pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa graves).

Fotosensibilidad

Se observaron reacciones de fotosensibilidad con Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV (ver *REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos*).

Evitar la exposición excesiva al sol y el uso de aparatos o salones de bronceado durante el tratamiento con Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV. Se recomienda adoptar medidas adecuadas de protección solar durante el tratamiento de Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV.

Erupción cutánea

Se han informado casos de erupción cutánea en el 21,8% de los individuos tratados con Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV y en el 16,6% de los individuos tratados con placebo en combinación con PegIFN-alfa y RBV (ver *REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos*). Las erupciones cutáneas ocurrieron con mayor frecuencia durante las primeras 4 semanas del tratamiento con Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV, pero pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se han informado casos de erupción cutánea grave y de suspensión del tratamiento con Olysio[®] a causa de la erupción cutánea. La mayoría de los eventos de erupción cutánea en pacientes tratados con

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
ApoDERADA
Mat. Nat. N° 11474

Página 37 de 59



Olysio[®] fueron leves o moderados (ver **REACCIONES ADVERSAS**, Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos). Los pacientes con erupciones cutáneas de leves a moderadas deben ser supervisados en busca de evolución de la erupción, incluido el desarrollo de lesiones en mucosas (es decir, lesiones bucales, conjuntivitis) o síntomas sistémicos. Si la erupción se vuelve grave, debe suspenderse la administración de Olysio[®]. Los pacientes deben ser monitoreados hasta que la erupción haya desaparecido.

Eventos renales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis de Olysio[®] en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Olysio[®] en pacientes infectados con el HCV con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal, incluidos pacientes que requieren diálisis. Simeprevir se une con gran afinidad a las proteínas y, por lo tanto, es poco probable que la diálisis de como resultado la remoción significativa de simeprevir (ver **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**, Farmacocinética).

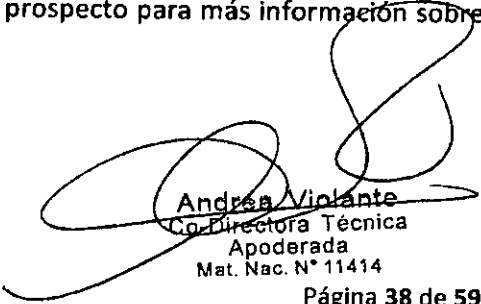
Consultar el prospecto de PegIFN-alfa y RBV en relación con el uso en pacientes con insuficiencia renal.

Función sexual/reproducción

No se dispone de datos sobre el efecto de simeprevir sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos sobre la fertilidad en estudios con animales (ver **TOXICOLOGÍA**).

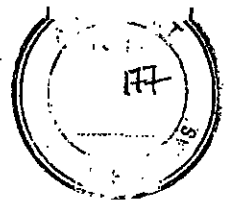
Simeprevir no tuvo efectos sobre la fertilidad, las capacidades reproductivas ni el desarrollo embriofetal prenatal o posnatal en ratas con una exposición sistémica similar a la observada en humanos tratados con la dosis única diaria recomendada de 150 mg. En ratones, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal con dosis de 500 mg/kg/día correspondientes a 4 veces la exposición humana con la dosis única diaria recomendada de 150 mg. En ratas preñadas, las concentraciones de simeprevir en la placenta, el hígado fetal y el feto fueron más bajas que aquellas observadas en sangre. Los estudios con simeprevir en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos sobre la reproducción.

Uso con RBV y PegIFN-alfa: Los estudios en animales han demostrado que la toxicidad reversible inducida por RBV en machos al mismo tiempo que PegIFN-alfa pueden producir alteraciones en la fertilidad de las hembras. Consulte el prospecto para más información sobre RBV y PegIFN-alfa.



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

No existen estudios adecuados y bien controlados con Olysio® solo o en combinación con PegIFN-alfa y RBV en mujeres embarazadas.

Debido a que Olysio® debe administrarse concomitantemente con PegIFN-alfa y RBV, las contraindicaciones y advertencias que se aplican a esos medicamentos también se aplican al tratamiento combinado con Olysio®.

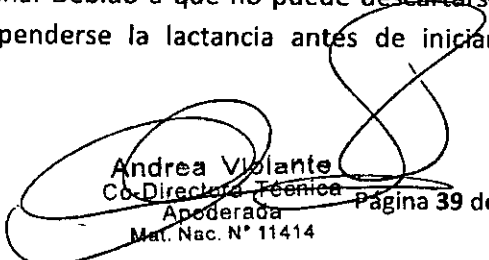
Los estudios en animales han demostrado que RBV causa anomalías congénitas y/o muertes fetales mientras que PegIFN-alfa es abortivo (ver *CONTRAINDICACIONES* y prospecto de RBV). Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas en todas las especies animales expuestas a RBV; por lo tanto, RBV está contraindicado en mujeres embarazadas y en sus parejas hombres (ver *CONTRAINDICACIONES* y prospecto de RBV). Los interferones tienen efectos abortivos en animales y debería suponerse que tienen potencial abortivo en humanos (ver prospecto de PegIFN-alfa).

Debido a que Olysio® se usa en combinación con PegIFN-alfa y RBV, debe tenerse extremo cuidado para evitar el embarazo de pacientes mujeres y en parejas mujeres de pacientes hombres, tanto durante el tratamiento como durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. Las mujeres en edad fértil y sus parejas hombres no deben recibir RBV a menos que usen dos métodos anticonceptivos confiables y efectivos durante el tratamiento con RBV y durante los 6 meses posteriores al mismo.

No se debe iniciar el tratamiento combinado con Olysio® a menos que una paciente mujer haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas de embarazo deben realizarse mensualmente durante el tratamiento combinado con Olysio® y durante los 6 meses posteriores a su finalización. Se recomienda a parejas mujeres no embarazadas que se realicen una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento combinado con Olysio®, mensualmente durante el tratamiento combinado con Olysio® y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento con RBV. Se debe aconsejar a los pacientes (tanto hombres como mujeres) que informen a sus profesionales de servicios sanitarios inmediatamente en caso de embarazo.

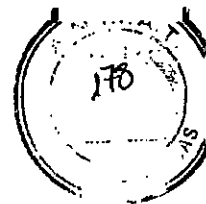
Mujeres lactantes

Cuando se administró simeprevir a ratas lactantes, este representó aproximadamente entre el 5 y 10% de la exposición materna (en base al AUC) en el plasma de ratas lactantes con altas probabilidades de excreción de simeprevir en la leche. Se desconoce si simeprevir o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Debido a que no puede descartarse el riesgo para el recién nacido/infante, deberá suspenderse la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Olysio®.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 39 de 59

3877



Consulte el prospecto de PegIFN-alfa y RBV relacionada con la lactancia.

Pacientes pediátricos (<18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olysio[®] en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (>65 años de edad)

Los estudios clínicos de Olysio[®] no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. No se requieren ajustes de la dosis de Olysio[®] en pacientes de edad avanzada (ver *ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética*).

Infección concomitante del Virus de la Hepatitis B (HVB, por sus siglas en inglés)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Olysio[®] solo o en combinación con PegIFN-alfa y RBV en pacientes con infección concomitante de HBV.

Trasplante de órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Olysio[®] solo o en combinación con PegIFN-alfa y RBV en personas que recibieron trasplantes de órganos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios específicos sobre los efectos de Olysio[®] sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

El tratamiento combinado de Olysio[®], PegIFN-alfa y RBV puede afectar la capacidad del paciente para conducir y usar máquinas. Consultar el prospecto de PegIFN-alfa y RBV en relación con su efecto potencial sobre la habilidad para conducir y usar máquinas. Los resultados informados por pacientes de evaluaciones de fatiga, síntomas depresivos, funcionamiento y medición de la calidad de vida relacionada con la salud indican que Olysio[®] no contribuyó a generar los problemas de tolerabilidad comúnmente asociados con PegIFN-alfa/RBV.

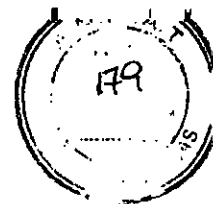
Monitoreo y ensayos de laboratorio

Los niveles de HCV RNA deben monitorearse en las Semanas 4 y 12 y de acuerdo con las indicaciones clínicas (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Se recomienda el uso de un ensayo sensible y en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) para monitorear los niveles de HCV RNA durante el tratamiento. El ensayo debe tener un límite inferior de cuantificación de HCV RNA igual a o mayor que 25 UI/ml y un límite de detección de HCV RNA de aproximadamente 10-15 UI/ml. Con el fin de evaluar los hitos para el tratamiento en

Andrea Violante, Página 40 de 59
Co-Directora Técnica
Autorizada
Mat. Nac. N° 11414

3877



función de la respuesta (RGT, *por sus siglas en inglés*), no debe considerarse a un resultado confirmado de HVC RNA "detectable pero por debajo del límite de cuantificación" como equivalente a un resultado "indetectable" de HVC RNA. En los ensayos clínicos principales de Fase 3, el HVC RNA plasmático se midió con un ensayo Roche COBAS[®] TaqMan[®] con un límite inferior de detección de 15 UI/ml y un límite inferior de cuantificación de 25 UI/ml.

Consulte el prospecto de PegIFN-alfa y RBV para conocer los requerimientos de pruebas de laboratorio al inicio, durante el tratamiento y en la fase posterior al mismo, que incluyen requerimientos para pruebas hematológicas, bioquímicas (incluidas encimas hepáticas y bilirrubina) y de embarazo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Consideraciones generales

La exposición plasmática de simeprevir en pacientes infectados con el HCV fue entre 2 y 3 veces más alta que las observadas en individuos sanos. Los estudios de interacción se realizaron solo en adultos sanos.

Efecto de Olysio[®] sobre la farmacocinética de otros fármacos

Simeprevir no induce CYP1A2 o CYP3A4 *in vitro*. Simeprevir no es un inhibidor clínicamente relevante de la actividad enzimática de catepsina A.

Simeprevir inhibe levemente la actividad de CYP1A2 y la actividad de CYP3A4 intestinal, mientras que no afecta la actividad de CYP3A4 hepático. La administración concomitante de GALEXOS[™] con fármacos metabolizados principalmente por CYP3A4 puede tener como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos (ver la Tabla 3). Simeprevir no afecta CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vivo*.

Simeprevir inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, *por sus siglas en inglés*; transportador de fluixión) y transportadores de P-glicoproteína (P-gp). La administración concomitante de Olysio[®] con fármacos que son sustratos para el transporte de OATP1B1 (por ejemplo, rosuvastatina) y P-gp (por ejemplo, digoxina) pueden producir aumentos en las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos (ver Tabla 3).

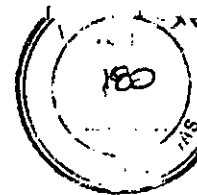
Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Olysio[®]

La encima principal que participa en la biotransformación de simeprevir es el CYP3A (ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA) y pueden ocurrir efectos clínicamente relevantes de otros fármacos sobre la farmacocinética de simeprevir vía CYP3A. La coadministración de Olysio[®] con inhibidores del CYP3A moderados o potentes puede aumentar significativamente la exposición plasmática de simeprevir. La coadministración con inductores del CYP3A moderados o potentes (por ejemplo, efavirenzo, rifampina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de simeprevir y producir pérdida de eficacia (ver Tabla 3). Por lo tanto, no se recomienda la

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nec. N° 11414

Página 41 de 59

3877



coadministración de Olysio[®] con sustancias que inhiben o inducen moderada o potentemente el CYP3A (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Los inductores de P-gp también pueden disminuir la exposición de simeprevir y reducir sus efectos terapéuticos.

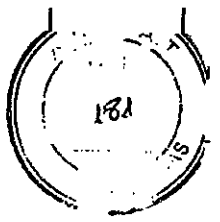
Interacciones fármaco - fármaco

En la Tabla 21 se muestran las interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas en base a las recomendaciones que puedan realizarse sobre alteraciones en la dosis o en la pauta posológica de Olysio[®] y/o el fármaco administrado concomitantemente. En la Tabla 21 también se incluyen los fármacos que no se recomiendan administrar concomitantemente con Olysio[®].

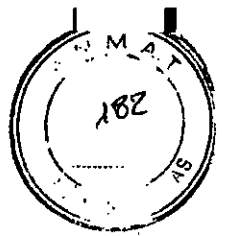
Tabla 21: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: pueden recomendarse alteraciones en la dosis o la pauta posológica en base a estudios de interacción medicamentosa o a la interacción estimada (ver Tablas 21 y 22 para información sobre la magnitud de la interacción)

Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Antiarrítmicos		
Digoxina ^a	↑ digoxina	El uso concomitante de Olysio [®] con digoxina resultó en un aumento en las concentraciones de digoxina (AUC ↑ 39% C _{máx} ↑ 31%) debido a la inhibición de P-gp por parte de simeprevir. Las concentraciones de digoxina deben monitorearse y usarse para ajustar la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado cuando se administra concomitantemente con Olysio [®] .
Amiodarona Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica)	↑ antiarrítmicos	El uso concomitante de Olysio [®] con estos antiarrítmicos puede resultar en aumentos en las concentraciones de estos antiarrítmicos debido a

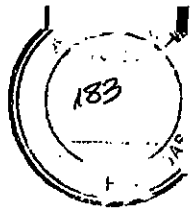
Andrea Violante Página 42 de 59
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Mexiletina Propafenón Quidinina		inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de simeprevir. Se recomienda precaución y, si está disponible, la supervisión terapéutica del fármaco para estos antiarrítmicos cuando se administran concomitantemente con Olysio.
Anticoagulantes		
Warfarina ^a	↔ warfarina	No se requieren ajustes de dosis cuando Olysio se administra concomitantemente con warfarina. Sin embargo, se recomienda monitorear el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).
Anticonvulsivos		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	↓ simeprevir	El uso concomitante de Olysio con carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a una fuerte inducción del CYP3A4 por parte de estos anticonvulsivos. Esto puede producir disminución del efecto terapéutico de Olysio. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio con estos anticonvulsivos. Deben considerarse otras alternativas.
Antihistamínicos		
Astemizol Terfenadina	↑ astemizol ↑ terfenadina	Astemizol y terfenadina tienen potencial de arritmias cardíacas. El uso concomitante de Olysio con astemizol



Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		y terfenadina puede resultar en aumentos leves en las concentraciones de estos antihistamínicos debido a inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de simeprevir. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con astemizol o terfenadina.
Anti-infecciosos		
Antibióticos: Eritromicina ^a	↑ simeprevir ↑ eritromicina	El uso concomitante de Olysio® con eritromicina resultó en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de eritromicina (AUC↑ 90%, C _{máx} ↑ 59%) y simeprevir (AUC↑ 7,5 veces, C _{máx} ↑ 4,5 veces) debido a la inhibición del CYP3A y G-gp por parte de eritromicina y simeprevir. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con eritromicina. Sin embargo, debe tenerse extremo cuidado si se decide administrar Olysio® con eritromicina.
Antibióticos: Claritromicina Telitromicina	↑ simeprevir	El uso concomitante de Olysio® con claritromicina o telitromicina puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inhibición del CYP3A por parte de estos antibióticos. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con claritromicina o telitromicina. Deben considerarse alternativas, tales como

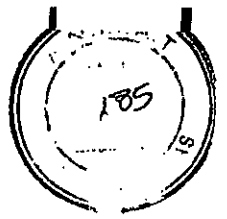


Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		azitromicina.
Antimicóticos (administración oral): Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	↑ simeprevir	El uso concomitante de Olysio® con itraconazol, ketoconazol o posaconazol sistémicos puede resultar en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a una fuerte inhibición del CYP3A por parte de estos antimicóticos. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con itraconazol, ketoconazol o posaconazol sistémicos.
Antimicóticos (administración oral): Voriconazol	↑ simeprevir	El uso concomitante de Olysio® con voriconazol puede resultar en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a una inhibición leve a moderada del CYP3A por parte de voriconazol. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con voriconazol.
Antimicobacterianos: Rifampina ^{a,b} Rifabutina Rifapentina	↓ simeprevir ↔ rifampina, rifabutina, rifapentina	El uso concomitante de Olysio® con rifampina, rifabutina o rifapentina puede resultar en disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de simeprevir (AUC ↓ 48%, C _{máx} ↑ 31% con rifampina) debido a la inducción del CYP3A4 por parte de estos antimicobacterianos. Esto producir pérdidas en el efecto terapéutico de Olysio®. No se recomienda administrar



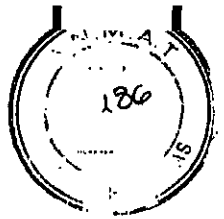
Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		concomitantemente Olysio [®] con rifampina, rifabutina o rifapentina. Deben considerarse otras alternativas.
Bloqueantes del canal de calcio		
Amlodipina Bedripil Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Nisoldipina Verapamil	↑ bloqueantes del canal de calcio	El uso concomitante de Olysio [®] con bloqueantes del canal de calcio puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de bloqueantes del canal de calcio debido a la inhibición del CYP3A intestinal y/o de P-gp por parte de simeprevir. Se recomienda precaución y la supervisión clínica de los pacientes cuando se administra Olysio [®] concomitantemente con bloqueantes del canal de calcio.
Corticosteroides		
Dexametasona <i>sistémica</i>	↓ simeprevir	El uso concomitante de Olysio [®] con dexametasona sistémica puede resultar en disminuciones en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción moderada del CYP3A4 por parte de dexametasona. Esto puede producir pérdidas en el efecto terapéutico de Olysio [®] . No se recomienda administrar concomitantemente Olysio [®] con dexametasona sistémica. Deben considerarse otras alternativas.
Productos gastrointestinales		
Propulsores: Cisaprida	↑ cisaprida	Cisaprida tiene potencial para causar arritmias cardíacas. El uso concomitante de Olysio [®] con cisaprida

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11414

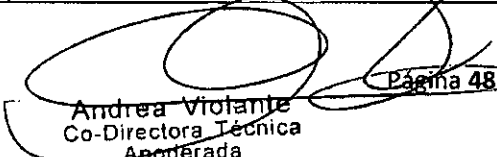


Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de cisaprida debido a la inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de simeprevir. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con cisaprida.
Productos para el tratamiento del VIH		
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI, por sus siglas en inglés): Efavirenz ³	↓ simeprevir ↔ efavirenz	El uso concomitante de Olysio® con efavirenz resultó en reducciones significativas de las concentraciones plasmáticas de simeprevir (AUC ↓ 71%, C _{máx} ↓ 51%) debido a la inducción del CYP3A por parte de efavirenz. Esto puede resultar en pérdidas en el efecto terapéutico de Olysio®. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con efavirenz. Deben considerarse otras alternativas.
Otros NNRTI (Delavirdina, etravirina, nevirapina)	↑ o ↓ simeprevir	El uso concomitante de Olysio® con delavirdina, etravirina y nevirapina puede resultar en alteraciones en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inhibición (delavirdina) o inducción (etravirina y nevirapina) del CYP3A por parte de estos fármacos. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con delavirdina, etravirina o nevirapina

3877

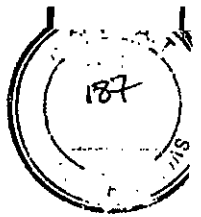


Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés): Darunavir/ritonavir ^{a,c}	↑ simeprevir ↑ darunavir ↑ ritonavir	<p>El uso concomitante de Olysio[®] con darunavir/ ritonavir resultó en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a una fuerte inhibición del CYP3A por parte de ritonavir.</p> <p>El uso concomitante de Olysio[®] con darunavir resultó en aumentos en las concentraciones plasmáticas de darunavir.</p> <p>El uso concomitante de Olysio[®] con ritonavir resultó en aumentos en las concentraciones plasmáticas de ritonavir.</p> <p>No se recomienda administrar concomitantemente darunavir/ritonavir con Olysio[®].</p>
Inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés): Ritonavir ^{a,d}	↑ simeprevir	<p>El uso concomitante de Olysio[®] con ritonavir resultó en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir (AUC[↑] 7,2 veces, C_{máx}[↑] 4,7 veces y C_{mín}[↑] 14,4 veces) debido a una fuerte inhibición del CYP3A por parte de ritonavir. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio[®] con ritonavir.</p>
Cobicistat	↑ simeprevir	<p>El uso concomitante de Olysio[®] con cobicistat puede resultar en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a</p>

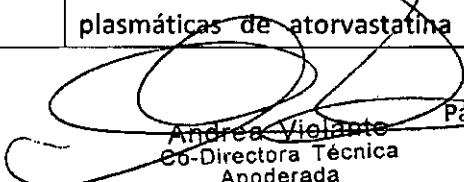

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Página 48 de 59

3877

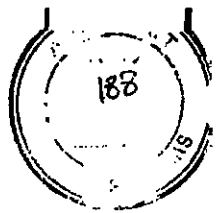


Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		una fuerte inhibición del CYP3A por parte de cobicistat. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con cobicistat.
Otros PI para tratar el VIH potenciados o no potenciados por ritonavir, por ejemplo, Atazanavir (Fos)amprenavir Lopinavir Indinavir Nelfinavir Saquinavir Tipranavir	↑ o ↓ simeprevir	El uso concomitante de Olysio® con PI para tratar el VIH potenciados o no potenciados por ritonavir puede resultar en alteraciones en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inhibición o inducción del CYP3A por parte de estos PI para tratar el VIH. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con ningún PI para tratar el VIH, con o sin ritonavir.
Inhibidores de la HMG CO-A reductasa		
Rosuvastatina ^a	↑ rosuvastatina	El uso concomitante de Olysio® con rosuvastatina resultó en aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina (AUC↑ 2,8 veces, C _{máx} ↑ 3,2 veces) debido a la inhibición de OATP1B1 por parte de simeprevir. Ajuste cuidadosamente la dosis de rosuvastatina y use la dosis más baja necesaria mientras supervisa la seguridad al administrar concomitantemente con Olysio®.
Atorvastatina ^a Simvastatina ^a	↑ atorvastatina, ↑ simvastatina	El uso concomitante de Olysio® con atorvastatina y simvastatina resultó en aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (AUC↑


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Página 49 de 59

3877

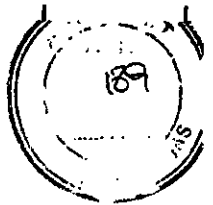


Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		2,1 veces, $C_{máx}$ ↑ 1,7 veces) o simvastatina (AUC ↑ 1,5 veces, $C_{máx}$ ↑ 1,5 veces) debido a la inhibición de OATP1B1 y/o CYP3A4 por parte de simeprevir. Ajuste las dosis de atorvastatina y simvastatina con cuidado y use la dosis más baja necesaria mientras supervisa la seguridad al administrar concomitantemente con Olysio®.
Pitavastatina Pravastatina	↑ pitavastatina pravastatina	El uso concomitante de Olysio® con pitavastatina o pravastatina puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de pitavastatina, pravastatina debido a la inhibición de OATP1B1 por parte de simeprevir. Ajuste las dosis de pitavastatina y pravastatina con cuidado y use la dosis más baja necesaria mientras supervisa la seguridad al administrar concomitantemente con Olysio®.
Lovastatina	↑ lovastatina	El uso concomitante de Olysio® con lovastatina puede resultar en aumentos en las concentraciones plasmáticas de lovastatina debido a la inhibición de OATP1B1 y/o CYP3A4 por parte de simeprevir. Ajuste las dosis de lovastatina con cuidado y use la dosis más baja necesaria mientras supervisa la seguridad al administrar concomitantemente con Olysio®.

Andrea Violante
So-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 50 de 59

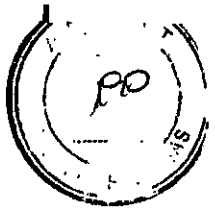
3877



Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
Inmunosupresores		
Ciclosporina ^a	↑ ciclosporina	El uso concomitante de Olysio [®] con ciclosporina resultó en aumentos en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina (AUC ↑ 19%, C _{máx} ↑ 16%). Se recomienda monitorear permanentemente las concentraciones de ciclosporina en sangre y es posible que se requieran modificaciones apropiadas en las dosis de ciclosporina al administrar concomitantemente con Olysio [®] .
Tacrolimus ^a	↓ tacrolimus	El uso concomitante de Olysio [®] con tacrolimus resultó en disminuciones en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus (AUC ↓ 17%, C _{máx} ↓ 24%). Se recomienda monitorear permanentemente las concentraciones de tacrolimus en sangre y es posible que se requieran modificaciones apropiadas en las dosis de tacrolimus al administrarlo concomitantemente con Olysio [®] .
Sirolimus	↑ o ↓ sirolimus	El uso concomitante de Olysio [®] con sirolimus puede provocar cambios en las concentraciones plasmáticas de sirolimus debido a la inhibición leve de CYP3A4 intestinal por parte de simeprevir o interacciones entre transportadores (Pgp o OATP). Se recomienda monitorear las concentraciones de sirolimus en

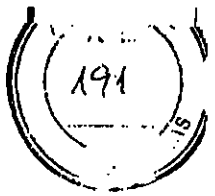
Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apostada
Mat. Nac. N° 11214

Página 51 de 59



Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
sangre al administrarlo concomitantemente con Olysio®.		
Inhibidores de la fosfodiesterasa Tipo 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	↑ inhibidores de PDE-5	<p>El uso concomitante de Olysio® con inhibidores de PDE-5 puede resultar en aumentos en las concentraciones de inhibidores de PDE-5 debido a la inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de simeprevir.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 para la disfunción eréctil</u></p> <p>No se requieren ajustes de dosis cuando Olysio® se administra concomitantemente con dosis de sildenafil, vardenafil o tadalafil indicados para el tratamiento de la disfunción eréctil.</p> <p><u>Uso de inhibidores de PDE-5 en la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)</u></p> <p>Es posible que se requieran ajustes de dosis del inhibidor de PDE-5 cuando Olysio® se administra concomitantemente con sildenafil o tadalafil crónicamente con dosis usadas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Considere comenzar con la dosis más baja del inhibidor del PDE-5 y aumentarla según sea necesario realizando monitoreos clínicos según</p>

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



Clasificación de fármacos concomitantes: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de simeprevir o fármaco concomitante	Comentario clínico
		corresponda.
Sedantes/ansiolíticos		
Triazolam (administración oral)	↑ triazolam	El uso concomitante de Olysio® con triazolam administrado por vía oral puede resultar en aumentos en las concentraciones de triazolam debido a la inhibición leve de CYP3A4 por parte de simeprevir. Se garantiza la precaución cuando este fármaco con índice terapéutico estrecho se administra concomitantemente con Olysio® por vía oral.

La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios) indica la dirección del cambio en la farmacocinética.

* Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos con la dosis única diaria recomendada de 150 mg de simeprevir a menos que se indique lo contrario (ver *FARMACOLOGÍA DETALLADA* Tablas 21 y 22).

^b Este estudio de interacción se realizó con una dosis más alta que la recomendada para Olysio®, evaluando el máximo efecto sobre el fármaco administrado concomitantemente. La recomendación posológica se aplica a la dosis única diaria recomendada de 150 mg de Olysio®.

^c La dosis de Olysio® en este estudio de interacción fue de 50 mg cuando se administró en combinación con darunavir/ritonavir, en comparación con 150 mg en el grupo de tratamiento con Olysio® solo.

^d La dosis de Olysio® en este estudio de interacción fue de 200 mg una vez al día cuando se administró en combinación con ritonavir 100 mg dos veces al día.

Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con Olysio®

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 21, se evaluó la interacción entre Olysio® y los siguientes fármacos en estudios clínicos de individuos sanos y no se requieren ajustes de dosis para ningún fármaco: cafeína, dextrometorfano, escitalopram, etinilestradiol/noretindrona, metadona, midazolam (administración intravenosa), omeprazol, raltegravir, rilpivirina y tenofovir disoproxil fumarato (ver *FARMACOLOGÍA DETALLADA*).

Si bien no se ha estudiado, no se prevé ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando Olysio® se administra concomitantemente con antiácidos, los corticoesteroides budesonida, fluticasona, metilprednisolona y prednisona, fluconazol, fluvastatin, antagonistas del receptor H₂, los narcóticos analgésicos buprenorfina y naloxona, NRTI (tales como abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, zidovudina),

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoócrata
Mat. Nac. N° 11414

Página 53 de 59

maraviroc, metilfenidato o inhibidores de la bomba de protones (ver *FARMACOLOGÍA DETALLADA*).

Interacciones fármaco-alimentos

Luego de la administración con alimentos, se observaron aumentos en la exposición de Olysio® en comparación con su administración en ayunas. Olysio® debe administrarse con alimentos. El tipo de alimento no afecta la exposición de simeprevir (ver *ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética*).

Interacciones fármaco-hierbas

El uso concomitante de Olysio® con cardo lechero puede provocar aumentos en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inhibición del CYP3A por parte del cardo lechero. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con cardo lechero.

El uso concomitante de Olysio® con productos que contienen hierba de San Juan puede resultar en disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción del CYP3A por parte de la hierba de San Juan. Esto puede producir pérdidas en el efecto terapéutico de Olysio®. No se recomienda administrar concomitantemente Olysio® con productos que contienen hierba de San Juan.

REACCIONES ADVERSAS

Consideraciones generales

Olysio® debe administrarse con PegIFN-alfa y RBV.

En perfil de seguridad general de Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV en pacientes con infección del HCV de genotipo 1 que no recibieron tratamiento previo o fracasaron en el tratamiento previo con interferón y RBV se basa en datos agrupados de dos estudios clínicos de Fase 2b (estudios C205 y C206) y tres estudios clínicos de Fase 3 (estudios C208, C216 y HPC3007). Los datos agrupados de los estudios de Fase 2b y 3 incluyeron 1486 pacientes que recibieron Olysio® en combinación con PegIFN-alfa y RBV (de los cuales 924 pacientes recibirán Olysio® 150 mg una vez al día durante 12 semanas) y 540 pacientes que recibieron placebo con PegIFN-alfa y RBV.

Consulte el prospecto de PegIFN-alfa y RBV para obtener una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, es posible que las tasas de reacciones adversas observadas en ellos no reflejen las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco. La información

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 54 de 59

sobre reacciones adversas al medicamento obtenida en ensayos clínicos sirve para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para obtener tasas aproximadas.

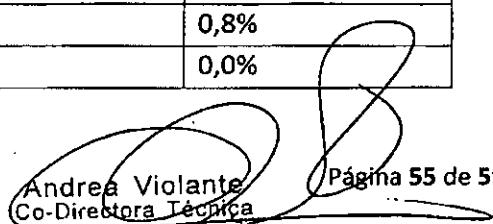
En los datos de seguridad del estudio agrupado de Fase 3, la mayoría de las reacciones adversas informadas durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio[®] tuvieron una gravedad de grado 1 a 2. Se informaron reacciones adversas de grado 3 ó 4 en el 2,8% de los pacientes que recibieron Olysio[®] con PegIFN-alfa y RBV en comparación con el 0,5% de pacientes que recibieron placebo con PegIFN-alfa y RBV. Se informaron reacciones adversas graves en el 0,3% de los pacientes tratados con Olysio[®] (condiciones de fotosensibilidad que requirieron hospitalización; n=2) y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo con PegIFN-alfa y RBV. Se produjo la suspensión de Olysio[®] o placebo debido a reacciones adversas en el 0,9% y 0,3% de los pacientes tratados con Olysio[®] con PegIFN-alfa y RBV y en pacientes que recibieron placebo con PegIFN-alfa y RBV, respectivamente. Las reacciones adversas que tuvieron como consecuencia la suspensión de Olysio[®] incluyeron erupción cutánea (n=6; 0,8%), prurito (n=1; 0,1%) y aumento de la bilirrubina en sangre (n=1; 0,1%). Las reacciones adversas que tuvieron como consecuencia la suspensión del placebo incluyeron erupción cutánea (n=1; 0,3%).

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas de gravedad moderada en adelante (Grado ≥ 2) que ocurrieron en pacientes durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio[®] 150 mg una vez al día o con placebo en combinación con PegIFN-alfa y RBV en los estudios agrupados de Fase 3 (estudios C208, C216 y HPC3007) (Tabla 23). No se identificaron otras reacciones adversas en los demás estudios clínicos.

Tabla 23: Reacciones adversas emergentes del tratamiento de gravedad moderada en adelante (Grados 2 a 4^a) informadas en pacientes adultos con y sin tratamiento previo infectados con el HCV de genotipo 1 (estudios agrupados de Fase 3 C208, C216 y HPC3007; primeras 12 semanas de tratamientos; análisis por intención de tratar)

Clasificación por sistema y órgano, término agrupado	Olysio [®] + PR N=781	Placebo + PR N=397
Trastornos gastrointestinales		
Constipación ^b	0,3%	0,5%
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de la bilirrubina en sangre ^c	5,4%	2,3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^d	7,6%	3,8%
Prurito ^e	3,1%	0,8%
Reacción de fotosensibilidad ^f	0,8%	0,0%

^a Según la escala de clasificación de toxicidades de la OMS.


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

Página 55 de 59

^b El término agrupado "constipación" incluyó el término preferente constipación.

^c El término agrupado "aumento de la bilirrubina en sangre" incluyó los términos preferentes aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre e hiperbilirrubinemia.

^d El término agrupado "erupción cutánea" incluyó los términos preferentes ampolla, erupción al fármaco, eritema, eritema del párpado, erupción cutánea exfoliativa, eritema generalizado, mácula, eritema palmar, pápula, pitiriasis rosada, erupción polimorfa lumínica, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, eritema escrotal, exfoliación cutánea, irritación cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica, eritema umbilical y erupción vasculítica.

^e El término agrupado "prurito" incluyó los términos preferentes prurito en los párpados, prurigo, prurito y prurito generalizado.

^f El término agrupado "reacción de fotosensibilidad" incluyó los términos preferentes fotodermatitis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis solar y quemadura solar.

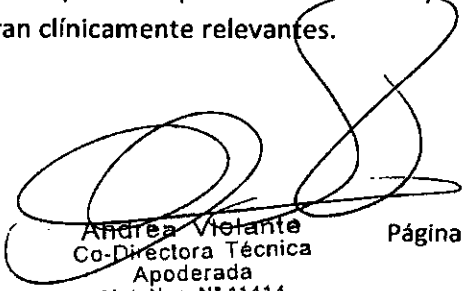
Erupción cutánea y prurito

Durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio[®], se observaron casos de erupción cutánea y prurito en el 21,8% y 21,9% de los pacientes tratados con Olysio[®], respectivamente, en comparación con el 16,6% y 14,6% de pacientes tratados con placebo, PegIFN-alfa y RBV, respectivamente (todos los grados; estudios agrupados de Fase 3). La mayoría de los eventos de erupción cutánea y prurito en pacientes tratados con Olysio[®] fueron de gravedad leve o moderada (Grado 1 o Grado 2). Se dieron casos de erupción cutánea y prurito de Grado 3 en el 0,5% y 0,1% de los pacientes tratados con Olysio[®] respectivamente. No se informaron casos de erupción cutánea o prurito de Grado 4. Se produjo la suspensión de Olysio[®] como consecuencia de erupción cutánea o prurito en el 0,8% y 0,1% de los pacientes tratados con Olysio[®], en comparación con el 0,3% y en ningún paciente tratado con PegIFN-alfa y RBV, respectivamente.

Aumento de la bilirrubina en sangre

Durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio[®], se informaron casos de "aumento de la bilirrubina en sangre" en el 7,4% de los pacientes tratados con Olysio[®], en comparación con el 2,8% de los pacientes tratados con placebo, PegIFN-alfa y RBV (todos los grados; estudios agrupados de Fase 3). Se informó "aumento de la bilirrubina en sangre" de Grado 3 o 4 en el 2% y 0,3% de los pacientes tratados con Olysio[®], respectivamente (estudios agrupados de Fase 3). La suspensión de Olysio[®] por "aumento de la bilirrubina en sangre" fue poco frecuente (0,1%; n=1).

Las elevaciones en la bilirrubina directa e indirecta tuvieron en su mayoría una gravedad leve o moderada y fueron reversibles. En general, las elevaciones en la bilirrubina no se asociaron con elevaciones en las transaminasas del hígado y se atribuyen a una disminución en la eliminación de bilirrubina relacionada con la inhibición de los transportes hepatocitos OATP1B1 y MRP2 por parte de simeprevir. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.


Andrea Vielante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Reacción de fotosensibilidad

Durante las 12 semanas de tratamiento con Olysio[®], se informaron reacciones de fotosensibilidad en el 4,7% de los pacientes tratados con Olysio[®] en comparación con el 0,8% de los pacientes tratados con placebo, PegIFN-alfa y RBV (todos los grados; estudios agrupados de Fase 3). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad en pacientes tratados con Olysio[®] tuvieron una gravedad leve o moderada (Grado 1 ó 2) y el 0,1% de los pacientes tratados con Olysio[®] experimentaron reacciones de fotosensibilidad de Grado 3. No se informaron reacciones de fotosensibilidad de Grado 4. Ninguno de los pacientes suspendió el tratamiento por reacciones de fotosensibilidad.

Hallazgos hematológicos y de química clínica anormales

Durante las primeras 12 semanas de tratamiento, no se observaron diferencias en anomalías de laboratorio (de cualquier grado) entre grupos de tratamiento para hemoglobina (22% en el grupo de Olysio[®] y 22% en el de placebo), neutrófilos (76% en el grupo de Olysio[®] y 77% en el de placebo) y plaquetas (20% en el grupo de Olysio[®] y 24% en el de placebo) pero hubo una diferencia en la hiperbilirrubinemia (50% en el grupo de Olysio[®] y 26% en el de placebo).

En la Tabla 24 se muestran las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento observadas con una incidencia mayor en los pacientes tratados con Olysio[®] que en los pacientes tratados con placebo, PegIFN-alfa y RBV.

Tabla 24: Alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento (peores toxicidades de Grado 1 a 4 de la OMS) observadas con mayor incidencia en pacientes tratados con Olysio[®] (estudios agrupados C208, C216 y HPC3007 de Fase 3; primeras 12 semanas de tratamientos; análisis por intención de tratar)

Parámetro de laboratorio	Rango de toxicidad de la OMS	Olysio [®] + PR N=781	Placebo + PR N=397
Química			
Fosfatasa alcalina			
Grado 1	> 1,25 a ≤2,50 x ULN	3,3%	1,3%
Grado 2	> 2,50 a ≤5,00 x ULN	0,1%	0%
Hiperbilirrubinemia			
Grado 1	> 1,1 a ≤1,5 x ULN	26,7%	15,4%
Grado 2	> 1,5 a ≤2,5 x ULN	18,3%	9,1%
Grado 3	> 2,5 a ≤5,0 x ULN	4,1%	1,5%
Grado 4	> 5,0 x ULN	0,4%	0%

UNL= límite superior del rango normal

No se observaron cambios de Grado 3 ó 4 en la fosfatasa alcalina.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Página 57 de 59

Las elevaciones en la fosfatasa alcalina fueron infrecuentes y leves (Grado 1) en la mayoría de los casos; en general, no se asociaron con aumentos en las transaminasas del hígado y fueron rápidamente reversibles luego de finalizar la aplicación de Olysio[®]. Las elevaciones en los niveles de bilirrubina fueron predominantemente de leves a moderadas (Grado 1 ó 2) e incluyeron elevaciones en la bilirrubina directa y la indirecta. Las elevaciones en la bilirrubina ocurrieron poco tiempo después de iniciado el tratamiento, alcanzaron su pico máximo en la Semana 2 del estudio y fueron reversibles tras terminar la aplicación de Olysio[®]. En general, las elevaciones en la bilirrubina no se asociaron con elevaciones en las transaminasas del hígado o con signos de descompensación hepática.

Información adicional

La seguridad de Olysio[®] en combinación con PegIFN-alfa y RBV en pacientes con el HCV de genotipo 1 infectados concomitantemente con HIV y en pacientes con el HCV de genotipo 4 se está evaluando en estudios en curso. El perfil de seguridad durante el tratamiento concuerda con la seguridad observada en individuos monoinfectados con genotipo 1.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las incidencias de eventos adversos (AE, *por sus siglas en inglés*) relacionados con PegIFN-alfa o RBV en individuos que recibían PegIFN-alfa-2a y RBV en comparación con individuos que recibían PegIFN-alfa-2b y RBV de manera concomitante con Olysio[®].

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante una presunta sobredosis del fármaco, pónganse en contacto con el Centro de Toxicología de su región de inmediato.

La experiencia humana de sobredosis con Olysio[®] es limitada. Por lo general, Olysio[®] fue bien tolerado cuando se administró en dosis únicas de hasta 600 mg o dosis únicas diarias de hasta 400 mg durante 5 días en individuos adultos sanos, y en dosis únicas diarias de 200 mg durante 4 semanas en pacientes adultos con HCV.

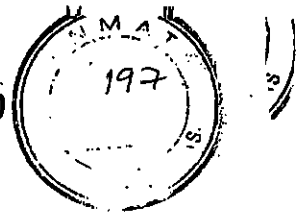
No hay un antídoto específico para la sobredosis con Olysio[®]. En caso de sobredosis, se recomienda adoptar las medidas de apoyo habituales, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Simeprevir se une con gran afinidad a las proteínas, y por lo tanto es poco probable que la diálisis dé como resultado la remoción significativa de simeprevir (ver ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).

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


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mst. Nac. N° 11414

3877



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

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

PRESENTACIÓN

Las cápsulas se acondicionan en envases con 7 ó 28 cápsulas (4 blísters por caja).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado en Janssen Cilag SpA

Via C. Janssen. Borgo San Michele,

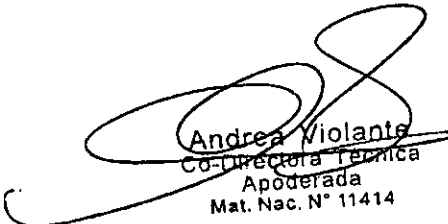
Latina 04100, Italia

Importado por Janssem Cilag Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

Fecha de última revisión: __/__/__


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



PROSPECTO: Información para el Paciente
OLYSIO®
SIMEPREVIR
Cápsulas

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

OLYSIO® se toma junto con peginterferón alfa y ribavirina. Por lo tanto es importante que lea los prospectos del envase que se proporcionan con estos medicamentos antes de que empiece a tomar OLYSIO®. Si tiene preguntas adicionales sobre estos medicamentos, pregunte a su médico o farmacéutico.

INFORMACIÓN SOBRE ESTE MEDICAMENTO

¿Para qué se usa?:

- OLYSIO® se usa para tratar la infección crónica de hepatitis C causada por el virus de la hepatitis C 'genotipo 1' (HCV) en adultos con enfermedad hepática estable que no han recibido tratamiento previo o quienes han fracasado con un tratamiento previo.
- OLYSIO® es un tipo de fármaco Anti-HCV llamado Inhibidor de proteasa.
- OLYSIO® se usa con peginterferón alfa y ribavirina

¿Qué produce?:

- OLYSIO® inhibe una enzima viral (proteasa) que previene la multiplicación del virus ayudando de este modo a reducir la infección. Cuando se usa con peginterferón alfa y ribavirina, OLYSIO® ayuda a reducir el HCV en su cuerpo.

¿OLYSIO® reduce el riesgo de contagio del HCV a otros?:

- La Hepatitis C puede contagiarse a otros individuos a través del contacto con sangre infectada. Hable con su médico sobre los modos de evitar el contagio del virus de la hepatitis C.

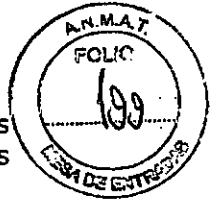
¿Cuándo no se debe usar?:

No tome OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina si:

- Es una mujer que está, o puede, o planea, quedar embarazada.
- Es un hombre con una pareja mujer que está, o puede, o planea, quedar embarazada.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. D. 11444

3877



- Es alérgico a OLYSIO[®], peginterferón alfa o ribavirina o cualquiera de los otros componentes presentes en OLYSIO[®] (ver Cuáles son los ingredientes no medicinales).

¿Cuál es el principio activo?:

Simeprevir (como simeprevir sódico)

¿Cuáles son los excipientes?:

Cada cápsula de OLYSIO[®] contiene como excipientes silicio coloidal anhidro, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio.

El recubrimiento de la cápsula contiene gelatina y dióxido de titanio. Las cápsulas están impresas con tinta que contiene óxido de hierro negro y goma laca.

¿Cuál es la forma farmacéutica?:

Cápsulas de 150 mg

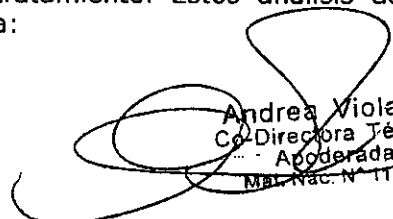
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ANTES de usar OLYSIO[®] hable con su médico o farmacéutico si:

- es una mujer que está, puede estar, o planea quedar embarazada.
- Es un hombre con una pareja mujer que está, o puede, o planea, quedar embarazada.
- tiene algún problema hepático además de la hepatitis C.
- ha tomado los medicamentos telaprevir o boceprevir.
- tiene hepatitis C que no es genotipo 1.
- tiene infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- tiene infección por hepatitis B.
- tuvo o está por someterse a trasplante de órganos.
- esta amamantando. Se desconoce si OLYSIO[®] pasa a su leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará OLYSIO[®] o dará de mamar. No debe realizar ambos.
- tiene un problema hereditario de intolerancia a la galactosa (deficiencia severa de lactasa o mala absorción de glucosa/ galactosa) ya que este producto contiene lactosa.

Análisis de sangre

Su médico le realizará análisis de sangre antes de comenzar su tratamiento y en forma regular durante el tratamiento. Estos análisis de sangre se realizan para ayudar a su doctor a:


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
- Apoderada
M.B. Nac. N° 11414



- controlar si el tratamiento funciona para usted.
- decidir cuánto tiempo necesita tomar OLYSIO®, peginterferón alfa y ribavirina.

Sensibilidad a la luz del sol

Puede ser que tenga más sensibilidad a la luz del sol (fotosensibilidad) cuando tome OLYSIO®. Durante su tratamiento con OLYSIO®, use protección apropiada para el sol (tales como un sombrero, anteojos, ropa protectora o pantalla solar).

Especialmente, evite la exposición intensa o prolongada a la luz del sol (incluyendo dispositivos de bronceado).

Erupción

El uso de OLYSIO® en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está asociado con reacciones de erupción cutánea que pueden ser severas. Comuníquese con su médico si desarrolla síntomas de erupción cutánea y su médico decidirá si necesita tratamiento para su erupción y/o si necesita detener la toma de cualquiera de sus medicaciones incluyendo OLYSIO®.

Niños y adolescentes

OLYSIO® no debe usarse en nadie menor de 18 años de edad, porque no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Embarazo

OLYSIO® debe ser usado con ribavirina y ribavirina y puede causar defectos de nacimiento o muerte del feto.

- Usted o su pareja mujer deben evitar un embarazo mientras tomen ribavirina.
- Usted o su pareja mujer tampoco deben buscar un embarazo durante 6 meses después de haber interrumpido el tratamiento con ribavirina.

Si usted o su pareja mujer queda embarazada durante este período, debe comunicarse con su médico inmediatamente. Por favor lea también el prospecto del envase de ribavirina para obtener información respecto del embarazo.

Si está embarazada, piensa que puede estarlo o planea tener un bebé, pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Anticoncepción

- Las parejas hombre y mujer deben usar dos métodos anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento y durante 6 meses después de terminar de tomar OLYSIO®. Por favor, lea el prospecto de ribavirina para ver los requerimientos continuos de control de natalidad. Debe

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N°11414



discutir con su médico cómo usted y su pareja pueden evitar un embarazo.

Lactancia

Hable con su médico si está dando de mamar antes de tomar OLYSIO®. Esto es importante ya que no se sabe si OLYSIO® puede pasar a la leche materna. El médico puede aconsejarle interrumpir la lactancia.

Conducir y operar máquinas

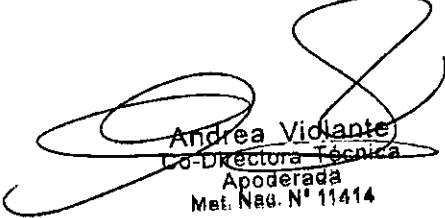
El tratamiento combinado de OLYSIO®, peginterferón alfa y ribavirina puede afectar su capacidad de conducir y usar máquinas. Lea los prospectos para peginterferón alfa y ribavirina para ver información sobre conducir y usar máquinas. No maneje o use máquinas si se siente débil o tiene problemas con su visión.

INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO

Informe a su médico si toma o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos obtenidos sin receta (por ej., productos a fitoterapéuticos libre).

OLYSIO® y otros medicamentos pueden afectarse entre sí. Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos.

- medicamento para tratar arritmias tales como amiodarona, Digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína (cuando se administra por inyección), mexiletina, propafenona, quinidina
- medicamento para tratar infección bacteriana tales como claritromicina, eritromicina, telitromicina
- medicamento para prevenir coágulos de sangre tales como Warfarina
- medicamento para prevenir convulsiones tales como carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- medicamento para tratar infección por hongos cuando se toman por boca tales como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- medicamento para tratar infecciones como tuberculosis tales como rifabutina, Rifampina, rifapentina
- medicamento para reducir la presión arterial tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil
- esteroides tales como dexametasona cuando se administra por inyección o cuando se toma por boca
- medicamento para tratar algunas afecciones estomacales tales como cisaprida*
- hierbas tales como cardo mariano (*Silybum marianum*) y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o productos que contienen cardo mariano o hierba de San Juan


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. N.º. N° 11414

3877



- cobicistat: un producto que bloquea algunas enzimas hepáticas y aumenta los niveles de algunos medicamentos usados para tratar infecciones por VIH
 - medicamento para tratar VIH tales como atazanavir, darunavir con ritonavir, mesilato de delavirdina, efavirenz, etravirina, (fos)amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir, tipranavir
 - medicamento para reducir el colesterol tales como atorvastatina, lovastatina, pitavastatina*, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina
 - medicamento para reducir la respuesta inmunológica o prevenir el fracaso de trasplante de órganos tales como ciclosporina, sirolimo, tacrolimo
 - medicamento para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar tales como sildenafil, tadalafil
 - medicamento para tratar problemas del sueño y/o ansiedad tales como midazolam (cuando se toma por boca)* y triazolam
 - antihistaminas astemizol* y terfenadina*
- *no se comercializa en Canadá

Esta no es una lista completa de medicamentos. Conozca los medicamentos que toma. Guarde un listado de sus medicamentos y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando tome un nuevo medicamento. Su médico y su farmacéutico le pueden informar si puede tomar estos medicamentos con OLYSIO®.

Algunos de estos medicamentos puede conseguirse sin receta. Es importante que lea cuidadosamente los prospectos provistos con estos medicamentos.

- Siempre tome OLYSIO® exactamente como le ha indicado su médico o farmacéutico. Controle con su médico o farmacéutico si no está seguro. -
- Debe tomar OLYSIO® junto con peginterferón alfa y ribavirina. Lea los prospectos de estos medicamentos para determinar la posología e instrucciones de cómo tomarlo.

Dosis usual en adultos:

- La dosis recomendada de OLYSIO® es una cápsula (150 mg) una vez por día.
- Siempre tome OLYSIO® con alimentos. El tipo de alimento no es importante.
- Tome este medicamento por boca.
- Trague la cápsula entera con agua o líquido.
- Intente tomar OLYSIO® todos los días a la misma hora.

Cuánto tiempo tomarlo:

- Tome OLYSIO® con peginterferón alfa y ribavirina durante 12 semanas.
- Después de 12 semanas, continúe el uso de peginterferón alfa y ribavirina sin OLYSIO®. Su médico decidirá cuánto tiempo usar

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



peginterferón alfa y ribavirina en base a los resultados de sus análisis de sangre.

Sobredosis:

En caso de sobredosis, comuníquese con el médico (doctor), sala de emergencias del hospital o centro de toxicología regional inmediatamente, incluso si no hay síntomas.

Dosis omitida:

- Si olvida una dosis de OLYSIO® por menos de 12 horas de su hora habitual, tome la dosis faltante lo antes posible con comida. Luego continúe tomando OLYSIO® en el horario programado.
- Si olvida una dosis de OLYSIO® por más de 12 horas de su hora usual, saltee su dosis faltante y luego tome la dosis siguiente de OLYSIO® en el horario programado.
- No tome la dosis doble de OLYSIO® para compensar una dosis faltante.

No deje de tomar OLYSIO®

No deje de tomar OLYSIO® para asegurar que su medicamento continúa trabajando contra el virus, salvo que se lo indique su médico.

EFFECTOS COLATERALES Y QUÉ HACER

Lea los prospectos de peginterferón alfa y ribavirina para ver los efectos colaterales informados con estos medicamentos.

Como todos los medicamentos, OLYSIO® puede producir efectos colaterales, que incluyen:

Efectos colaterales muy comunes (pueden afectar a más de 1 cada 10 personas):

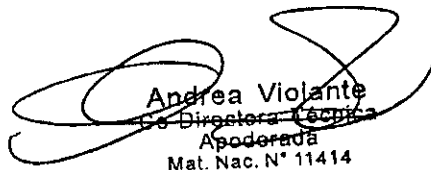
- comezón en la piel.
- erupción cutánea.

Efectos colaterales comunes (afectan menos de 1 cada 10 personas):

- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre.
- sensibilidad a la luz (fotosensibilidad).
- constipación.

Si alguno de estos efectos colaterales se torna serio, o si nota cualquier efecto colateral no mencionado en este folleto, informe a su médico.

EFFECTOS COLATERALES SERIOS, FRECUENCIA Y QUÉ HACER CON ELLOS


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



Síntoma / Efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Interrumpa el tratamiento y hable con su médico o farmacéutico
		Sólo si es severo	En todos los casos	
Común	Sensibilidad a la luz del sol quemadura, ampollas, enrojecimiento de la piel, hinchazón de la piel	<input checked="" type="checkbox"/>		

Esta no es una lista completa de efectos colaterales. Si observa cualquier efecto inesperado mientras toma OLYSIO®, comuníquese con su médico o farmacéutico.

CÓMO CONSERVARLO

- Conservar a temperatura ambiente 15-30°C.
- Conservar en su envase original para proteger de la luz.
- Mantenga OLYSIO® y todos los medicamentos fuera del alcance y la vista de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase después del texto VENC.
- No tire ningún medicamento en el inodoro o el tacho de basura de su casa. Pregunte al farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas le ayudarán a proteger el medio ambiente.

INFORMACIÓN GENERAL

No entregue OLYSIO® a otras personas, aún cuando sufran la misma afección que usted. Puede perjudicarlas.

Este folleto provee un resumen de la información más importante sobre OLYSIO®. Si desea disponer de más información, hable con su médico. Puede solicitar a su farmacéutico o médico información acerca de OLYSIO® escrita para profesionales de la salud.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

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


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

3877



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

Elaborado por Janssen Cilag SpA,
Via C. Janssen. Borgo San Michel,
Latina 04100,
Italia

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Fecha de última revisión:

A handwritten signature in black ink, appearing to be "AV", written over a horizontal line.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

3877



PROYECTO DE ROTULO

.OLYSIO®
SIMEPREVIR
Cápsulas

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Simeprevir (equivalente a 154,4 mg de Simeprevir sódico) 150 mg

Excipientes: Lauril sulfato de sodio 1,25 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Silicio coloidal anhidro 0,75 mg; Croscarmelosa sódica 12,50 mg; Lactosa monohidrato 78,40 mg

Presentación: 28 Cápsulas.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: (Ver prospecto adjunto)

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Georgina Rodríguez, Farmacéutica-Bioquímica

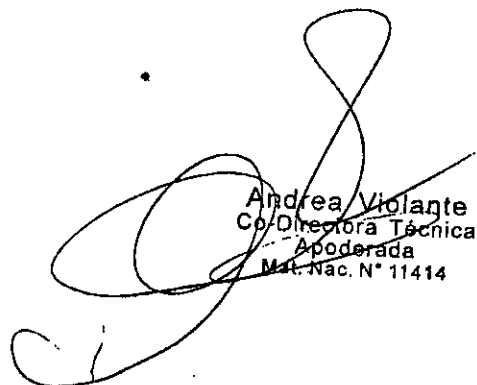
Elaborado en Janssen Cilag S.p.A.,

Vía C. Janssen

Borgo S. Michele

04010 Latina

ITALIA


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
M.A. Nac. N° 11414

387



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

® Marca Registrada

* Mismo texto de Proyecto de Rótulo para la presentación de 7 cápsulas



Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008171-14-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~3877~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OLYSIO

Nombre/s genérico/s: SIMEPREVIR

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: JANSSEN CILAG S.p.A. (ELABORACION COMPLETA).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGO SAN MICHELE, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, Km. 63.5; PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS.



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

Nombre Comercial: OLYSIO.

Clasificación ATC: J05AE.

Indicación/es autorizada/s: SIMEPREVIR ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DE HEPATITIS C CRÓNICA (CHC, por sus siglas en inglés) DE GENOTIPO 1, EN COMBINACIÓN CON PEGINTERFERÓN ALFA Y RIBAVIRINA EN ADULTOS CON HEPATOPATÍA COMPENSADA, INCLUIDA LA CIRROSIS, QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO O HAN FRACASADO EN EL TRATAMIENTO PREVIO DE INTERFERÓN (PEGILADO O NO PEGILADO) CON RIBAVIRINA.

Concentración/es: 150 mg de SIMEPREVIR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: SIMEPREVIR 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 78.40 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 1.25 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 0.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC-PE-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7 O 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7 O 28 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses



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

Forma de conservación: CONSERVAR EN EL FRASCO ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ; TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: ITALIA

País de procedencia: ITALIA Y BELGICA

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

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: JANSSEN CILAG S.p.A. (ELABORACION COMPLETA).


Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA C. JANSSEN, BORGIO SAN MICHELE, ITALIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA 8, Km, 63.5; PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el Certificado N° **57684**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de ~~20 MAY 2015~~ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3877


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