

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg



Folleto de Información al Profesional

SUNVEPRA

ASUNAPREVIR

Cápsulas blandas

Para uso oral

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Según lo autorizado en el registro sanitario.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidores de la proteasa.

Código ATC: J05AE15

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

SUNVEPRA (Asunaprevir) es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) en combinación con:

- DAKLINZA (Daclatasvir), un inhibidor del complejo de replicación NS5A para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC [*véase Estudios Clínicos (14.1)*].
- DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC [*véase Estudios Clínicos (14.2)*].

Al iniciar tratamiento con SUNVEPRA se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- SUNVEPRA no se debe administrar como monoterapia [*véase Posología y Administración (2)*].
- El régimen de tratamiento depende del genotipo viral [*véase Posología y Administración (2.1)*].
- SUNVEPRA no se ha estudiado en pacientes en quienes haya fracasado un régimen de tratamiento previo que incluía SUNVEPRA u otros inhibidores de proteasa del VHC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis recomendada**

La dosis recomendada de SUNVEPRA es de 100 mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. SUNVEPRA se debe administrar en combinación con DAKLINZA o con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina [*véase Estudios Clínicos (14)*]. En la Tabla 1 se muestran los regímenes recomendados y la duración del tratamiento. Consulte las recomendaciones posológicas específicas para los otros agentes contenidos en el régimen en la información sobre prescripción respectiva.

Tabla 1: Regímenes recomendados: SUNVEPRA 100 mg dos veces al día como terapia combinada

| Genotipo del VHC ^a | Tratamiento | Duración |
|-------------------------------|---|------------|
| Genotipo 1b | SUNVEPRA y DAKLINZA | 24 semanas |
| Genotipo 1 ó 4 | SUNVEPRA, DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina | 24 semanas |

^a Sin tratamiento previo o con fracaso a tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina.

2.2 Modificación e interrupción de la dosis

No se recomienda modificar la dosis de SUNVEPRA o DAKLINZA. Consulte las modificaciones de la dosis de peginterferón alfa y ribavirina en la información sobre prescripción respectiva. Se debe evitar la interrupción del tratamiento; sin embargo, si es necesario interrumpirlo debido a reacciones adversas, SUNVEPRA y DAKLINZA no se deben administrar como monoterapia. Si se considera la posibilidad de reanudar el tratamiento, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios [*véase Advertencias y Precauciones (5.4)*]. Para el régimen de SUNVEPRA/DAKLINZA, ambos medicamentos se deben reiniciar al mismo tiempo.

2.3 Discontinuación del tratamiento

Se deben monitorear los niveles de ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN del VHC) durante el tratamiento. Los pacientes con una respuesta viral inadecuada durante el tratamiento no tienen probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) y pueden desarrollar sustituciones asociadas con resistencia. Se recomienda discontinuar el tratamiento en pacientes que experimenten rebote virológico confirmado (un incremento mayor a $1 \log^{10}$ IU/mL en el ARN del VHC desde el nadir). [Véase también Advertencias y Precauciones \(5.4\)](#).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

2.4 Daño renal

Para pacientes con daño renal severo [depuración de creatinina (CrCl) menor a 30 mL/min] que no están recibiendo hemodiálisis, la dosis recomendada de SUNVEPRA es 100 mg una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis de SUNVEPRA para la mayoría de pacientes con daño renal incluyendo aquellos que reciben hemodiálisis o aquellos con daño renal leve o moderado (CrCl 30 mL/min or mayor). [Véase Farmcología Clínica (12.3)]

3 FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

SUNVEPRA se presenta en forma de cápsulas de gelatina blanda, ovaladas, de color blanco opaco a amarillo pálido, que contienen una solución transparente y llevan impreso “BMS” y “711” en color negro. Cada cápsula contiene 100 mg de asunaprevir.

4 CONTRAINDICACIONES

- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a asunaprevir o a cualquier otro componente de SUNVEPRA.
- Cuando SUNVEPRA se use en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina, las contraindicaciones aplicables a dichos agentes se aplican al régimen combinado. Consulte la lista de contraindicaciones en la respectiva información sobre prescripción.
- La combinación de SUNVEPRA con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas, y en hombres cuya pareja esté embarazada debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con ribavirina [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].
- SUNVEPRA está contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo (Child-Pugh B o C, puntaje de 7 o más) y pacientes con enfermedad hepática descompensada [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].
- SUNVEPRA (Asunaprevir) está contraindicado en combinación con:
 - tioridazina, que es altamente dependiente de la enzima 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6) para su eliminación y para el cual las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con arritmias ventriculares serias y muerte súbita.
 - Medicamentos que sean inductores potentes o moderados de la enzima 3A del citocromo P450 (CYP3A) y, por consiguiente, puedan conducir a una menor exposición y pérdida de eficacia de SUNVEPRA.
 - Medicamentos que sean inhibidores potentes o moderados de CYP3A y, por lo tanto, puedan llevar a una mayor exposición y un aumento de la toxicidad de SUNVEPRA.
 - Medicamentos que sean inhibidores potentes del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por su sigla en inglés) 1B1 y, por lo tanto, puedan conducir a menores concentraciones hepáticas y pérdida de eficacia de SUNVEPRA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Los medicamentos contraindicados incluyen, aunque sin limitaciones, los enumerados en la Tabla 2 [véase *Interacciones Medicamentosas (7)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

Tabla 2: Medicamentos que están contraindicados con SUNVEPRA (Asunaprevir)

| Mecanismo de interacción | Comentario clínico | Medicamentos que están contraindicados con SUNVEPRA ^a |
|--|--|--|
| Inhibición de CYP2D6 por asunaprevir | Las concentraciones aumentadas pueden producir arritmias cardíacas <u>ó muerte súbita</u> | <i>Agente antipsicótico</i> tioridazina |
| Inducción potente o moderada de CYP3A por el medicamento coadministrado | Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica a SUNVEPRA | <i>Anticonvulsivantes</i> fenitoína, carbamazepina, <u>oxcarbazepina</u> , enobarbital <i>Agentes antiinfecciosos</i> rifampicina, rifabutina, rifapentina, nafcilina <i>Antagonista del receptor de endotelina</i> bosentan <i>Glucocorticoide, sistémico</i> dexametasona <i>Productos herbales</i> Hierba de San Juan (Hipérico- <i>Hypericum perforatum</i>) <i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH</i> efavirenz, etravirina, <u>nevirapina</u> <i>Agente promotor de la vigilia</i> modafinilo |
| Inhibición potente o moderada de CYP3A por el medicamento coadministrado | Las concentraciones incrementadas de SUNVEPRA pueden aumentar la probabilidad y severidad de eventos adversos relacionados con el hígado | <i>Agentes antimicóticos</i> <u>Fluconazol</u> , <u>itraconazol</u> , ketoconazol, posaconazol, voriconazol, 1 <i>Agentes antiinfecciosos</i> claritromicina, eritromicina, <u>telitromicina</u> <i>Bloqueadores del canal de calcio</i> diltiazem, <u>verapamilo</u> <i>Inhibidores de la proteasa del VIH</i> atazanavir, <u>darunavir/ritonavir</u> , <u>fosamprenavir</u> , indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir <i>Potenciadores farmacocinéticos</i> <u>Cobicistat ó un regimen que contenga cobicistat</u> |
| Inhibición potente de OATP 1B1 | Puede conducir a la pérdida de la respuesta virológica a SUNVEPRA | <i>Agente antimicobacteriano</i> rifampicina <i>Inmunosupresores</i> ciclosporina <i>Agente hipolipemiente</i> gemfibrozilo |

^a Esta tabla no es una lista completa de todos los inductores o inhibidores potentes de CYP3A o los inhibidores potentes de OATP 1B1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Generales**

SUNVEPRA no se debe administrar como monoterapia [véase *Indicaciones y Uso (1) y Posología y Administración (2.1)*]. Las advertencias y precauciones para DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina también aplican al ser administrados simultáneamente con SUNVEPRA.

5.2 Embarazo: Uso con Peginterferón Alfa y Ribavirina

La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos [véase *Contraindicaciones (4)*]. Se debe tener cuidado extremo para evitar el embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas mujeres de pacientes hombres. No se debe iniciar tratamiento con ribavirina hasta haber obtenido un informe de prueba de embarazo negativa inmediatamente antes de iniciar la terapia.

Cuando SUNVEPRA se usa en combinación con DAKLIZA, peginterferón alfa y ribavirina, las mujeres en edad reproductiva y sus parejas hombres deben usar 2 métodos efectivos de anticoncepción durante el tratamiento y durante 6 meses como mínimo después de la conclusión de éste. Se deben realizar pruebas de embarazo de rutina mensualmente durante este período. Si la anticoncepción oral es una de las formas de anticoncepción, se recomienda un anticonceptivo oral de dosis alta (que contenga como mínimo 30 µg de etinil estradiol combinado con noretindrona acetato/noretindrona). Consulte también la información sobre prescripción de peginterferón alfa y ribavirina. Véanse las guías sobre anticoncepción con un régimen que no contenga peginterferón alfa o ribavirina en la sección *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*.

5.3 Interacciones medicamentosas

Véase en la sección *Contraindicaciones (4)* los medicamentos que están contraindicados para usar con SUNVEPRA debido a eventos adversos que potencialmente ponen en peligro la vida, interacciones medicamentosas significativas o pérdida de la actividad virológica. Véase en la sección *Interacciones Medicamentosas (7)* las interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas. Consulte los datos sobre interacciones medicamentosas en la respectiva información sobre prescripción de los otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

5.4 Potencial de hepatotoxicidad

Para pacientes que reciben regímenes que contienen SUNVEPRA, las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas por lo menos una vez cada 2 semanas durante las 12 semanas iniciales de tratamiento, y posteriormente cada 4 semanas hasta completar la terapia. Cualquier tendencia de aumento en los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) justifica un monitoreo más frecuente. Si se producen elevaciones durante el tratamiento en los niveles de ALT 10 veces el límite superior normal (ULN) o mayor, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente y no reanudarlo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Las elevaciones en ALT y AST fueron observadas en ensayos clínicos fase 2 y 3 de regímenes conteniendo SUNVEPRA. En algunos casos, las elevaciones en ALT/AST estuvieron acompañadas de disfunción hepática, con o sin pirexia o eosinofilia. Puede ocurrir daño hepático grave inducido por fármacos con regímenes que contienen SUNVEPRA, como fue observado en un paciente con cirrosis en la semana 6 de tratamiento en un ensayo clínico de asunaprevir y daclatasvir combinado con un inhibidor en investigación NS5B del VHC no nucleósido.

En los ensayos clínicos de SUNVEPRA combinado con DAKLINZA o con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina, la frecuencia de elevaciones de ALT y AST de por lo menos 5 veces por encima del límite superior normal (ULN) fue de 3% a 4%, y la frecuencia de elevaciones de la bilirrubina de por lo menos 2,6 veces x ULN fue de 1% [ver *Reacciones Adversas* (6.1)]. La frecuencia de elevaciones de ALT/AST fue mayor en ensayos de SUNVEPRA más DAKLINZA llevados a cabo en Japón que en los ensayos globales de este régimen. En HALLMARK NIPPON, llevado a cabo en Japón, el 7% de los pacientes tenían ALT mayor a 5 veces el ULN mientras que en el estudio global HALLMARK DUO el 2% de los pacientes tenían ALT mayor a 5 veces el ULN. En los ensayos de SUNVEPRA y DAKLINZA, las elevaciones de ALT/AST tuvieron un tiempo medio de aparición de 13 semanas después del inicio de la terapia (rango: 4-24 semanas), y en la mayoría de los casos regresaron a los límites normales a pesar de continuarse la terapia. Estas elevaciones de las enzimas hepáticas también fueron reversibles en sujetos que discontinuaron el tratamiento. De los 19 sujetos tratados con SUNVEPRA y DAKLINZA que discontinuaron el tratamiento del estudio debido a elevación de las transaminasas, 16 sujetos alcanzaron RVS.

5.5 Retratamiento con SUNVEPRA

SUNVEPRA no ha sido estudiado en pacientes que han fracasado previamente a la terapia con un régimen de tratamiento que incluye SUNVEPRA u otros inhibidores de proteasa NS3/4A del VHC.

6 REACCIONES ADVERSAS

En otra sección de la información sobre prescripción se discute con más detalle la siguiente reacción adversa:

- potencial de hepatotoxicidad [véase *Advertencias y Precauciones* (5.4)].

Consulte las reacciones adversas asociadas en la información completa sobre prescripción de DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las de ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

La evaluación de seguridad de SUNVEPRA se basa en datos de 1316 sujetos con infección crónica causada por el VHC en cinco ensayos clínicos, quienes recibieron SUNVEPRA 100 mg dos veces al día en combinación con DAKLINZA o en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina. Se presenta la experiencia de seguridad según el régimen.

SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA

Se evaluó la seguridad de SUNVEPRA 100 mg dos veces al día en combinación con DAKLINZA en 918 sujetos con infección crónica causada por el VHC en cuatro ensayos clínicos abiertos (HALLMARK DUAL [AI447028], HALLMARK NIPPON [AI447026], AI447017, AI447011). La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 24 semanas. Las reacciones adversas más comunes (con una frecuencia de 10% o más) fueron dolor de cabeza (15%) y fatiga (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada. El 6% de los sujetos experimentó un evento adverso serio (EAS). El 3% de los sujetos discontinuó por eventos adversos; los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la discontinuación fueron aumento de ALT y aumento de AST. En el estudio HALLMARK DUAL, durante las primeras 12 semanas de tratamiento, las tasas de reacciones adversas reportadas fueron similares entre los sujetos que nunca habían recibido tratamiento y que recibieron placebo y los sujetos tratados con SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA.

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas consideradas por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento y que se produjeron con una frecuencia de 5% o más en los ensayos clínicos de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes en los ensayos clínicos de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA

| Reacción adversa | Porcentaje con reacciones adversas ^a n=918 |
|------------------|--|
| Dolor de cabeza | 15% |
| Fatiga | 12% |
| Diarrea | 9% |
| Náuseas | 8% |
| Aumento de ALT | 7% |
| Pirexia | 4% |
| Rash | 3% |
| Eosinofilia | 2% |

^a Eventos con por lo menos una posible relación con el medicamento del estudio (atribución del investigador) y que se presentaron en por lo menos el 5% de los sujetos. Datos integrados de los estudios HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017 y AI447011.

Reacciones adversas menos frecuentes: Las reacciones adversas adicionales observadas en los ensayos clínicos de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA que se presentaron en menos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

del 5% de los sujetos fueron eosinofilia, pirexia e incremento de AST. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a la evaluación de una potencial relación causal con el régimen.

SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina

Se evaluó la seguridad de SUNVEPRA 100 mg dos veces al día en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina en 398 sujetos con infección crónica causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC en un ensayo clínico abierto (HALLMARK QUAD [AI447029]). La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 24 semanas. Las reacciones adversas más comunes (con una frecuencia de 15% o más) fueron fatiga (39%), dolor de cabeza (28%), prurito (25%), astenia (23%), enfermedad similar a influenza (22%), insomnio (21%), anemia (19%), erupción cutánea (18%), alopecia (16%), irritabilidad (16%) y náuseas (15%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada. El 6% de los sujetos experimentó un EAS. El 5% de los sujetos discontinuó por eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la discontinuación fueron erupción cutánea, malestar, vértigo y neutropenia.

La astenia y la enfermedad similar a influenza fueron las únicas reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia por lo menos 5% mayor en el estudio HALLMARK QUAD que en los sujetos tratados con placebo, peginterferón alfa y ribavirina de seis ensayos clínicos de fase 2 controlados con placebo (n=174).

Potencial de hepatotoxicidad

Las elevaciones en ALT y AST fueron observadas en ensayos clínicos fase 2 y 3 de regímenes conteniendo SUNVEPRA (Ver Tabla 4). En algunos casos, las elevaciones en ALT/AST estuvieron acompañadas de disfunción hepática, con o sin pirexia o eosinofilia. Puede ocurrir daño hepático grave inducido por fármacos con regímenes que contienen SUNVEPRA, como fue observado en un paciente con cirrosis en la semana 6 de tratamiento en un ensayo clínico de asunaprevir y daclatasvir combinado con un inhibidor en investigación NS5B del VHC no nucleósido [*véase Advertencias y Precauciones (5.4)*]

Experiencia Post-Comercialización

El siguiente evento ha sido identificado durante el uso posterior a la aprobación de Sunvepra. Dado que los informes son voluntarios en una población de tamaño desconocido, no se puede realizar una estimación de la frecuencia:

Desórdenes de Piel y de Tejido subcutáneo: eritema multiforme.

Hallazgos de laboratorio

En la Tabla 4 se presentan las anomalías de laboratorio de grado 3-4 seleccionadas observadas en sujetos infectados con el VHC, tratados con terapia combinada con SUNVEPRA [*véase*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Advertencias y Precauciones (5.4). En la Tabla 4 se incluyen datos de laboratorio de las ramas de placebo, peginterferón alfa y ribavirina de seis ensayos clínicos de fase 2 controlados con placebo.

Tabla 4: Anomalías de laboratorio de grado 3-4 seleccionadas de ensayos clínicos de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, con o sin Peginterferón Alfa y Ribavirina

| Parámetro ^a | Porcentaje con anomalías | | |
|---|---|--|---|
| | SUNVEPRA con DAKLINZA n=918 ^b | SUNVEPRA con DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina n=398 ^c | Placebo con Peginterferón Alfa y Ribavirina n=174 ^d |
| Aumento de ALT ($\geq 5,1 \times$ ULN) | 4% | 3% | 2% |
| Aumento de AST ($\geq 5,1 \times$ ULN) | 3% | 3% | 4% |
| Aumento de bilirrubina total ($\geq 2,6 \times$ ULN) | 1% | 1% | 1% |

^a Los resultados de laboratorio se clasificaron usando la Tabla de División de SIDA (DAIDS) para Clasificación de la Severidad de Eventos Adversos en Pacientes Adultos y Pediátricos, Versión 1.0.

^b Datos integrados de los estudios HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017 y AI447011.

^c Datos del estudio HALLMARK QUAD.

^d Datos de sujetos que recibieron placebo, peginterferón alfa y ribavirina en seis ensayos clínicos de fase 2.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Potencial de que otros medicamentos afecten a SUNVEPRA

CYP3A está involucrada en la eliminación de asunaprevir. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A pueden reducir los niveles plasmáticos de asunaprevir, y los inhibidores moderados o potentes de CYP3A pueden incrementar los niveles plasmáticos de asunaprevir [véase *Contraindicaciones (4)*]. El OATP 1B1 y, en menor medida, el 2B1 están involucrados en la distribución hepática de asunaprevir. Por consiguiente, los inhibidores del transporte mediado por OATP pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de asunaprevir y reducir su efecto terapéutico al disminuir la distribución al hígado [véase *Contraindicaciones (4)*].

7.2 Potencial de que SUNVEPRA afecte a otros medicamentos

Asunaprevir es un inhibidor moderado de CYP2D6 [véase *Contraindicaciones (4)*], un inhibidor de OATP 1B1/1B3 y del transporte mediado por el transportador de glicoproteína P (P-gp), y un inductor débil de CYP3A. Se debe tener precaución al administrar SUNVEPRA con sustratos de estas enzimas o transportadores, y realizar un monitoreo clínico estrecho de los resultados terapéuticos deseados y las reacciones adversas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

7.3 Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas

Consulte los datos sobre interacciones medicamentosas en la respectiva información sobre prescripción de los otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

La Tabla 5 provee recomendaciones clínicas con respecto a interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas entre SUNVEPRA y otros medicamentos. El incremento clínicamente relevante se indica como “↑”, y la disminución clínicamente relevante como “↓” [véanse datos farmacocinéticos en *Farmacología Clínica (12.3, Tabla 6 y Tabla 7)*].

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

| Clase medicamentosa concomitante: Nombre del medicamento | Efecto sobre la concentración | Comentario clínico |
|---|---|---|
| <i>Antitusivos</i> | | |
| Dextrometorfano | ↑ dextrometorfano ^a | Se recomienda un monitoreo clínico estrecho cuando se administra dextrometorfano u otros sustratos sensibles de CYP2D6 con SUNVEPRA. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de los sustratos sensibles de CYP2D6 [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>]. |
| <i>Agentes cardiovasculares</i> | | |
| Antiarrítmico: Digoxina | ↑ digoxina ^a | La digoxina y otros sustratos de P-gp con un rango terapéutico estrecho se deben usar con precaución cuando se administren con SUNVEPRA. Inicialmente se debe prescribir la dosis mínima de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorear y usar para titular la dosis de digoxina con el fin de obtener el efecto clínico deseado. |
| Flecainida Propafenona | ↑ flecainida ↑ propafenona | Se recomienda observación clínica minuciosa cuando se administren sustratos de CYP2D6 sensibles con un rango terapéutico estrecho, tales como flecainida o propafenona, junto con SUNVEPRA. Se debe considerar la reducción de la dosis de sustratos de CYP2D6 sensibles. Véase también las <i>Contraindicaciones (4)</i> . |
| <i>Anticonceptivos hormonales</i> | | |
| Etinil estradiol + norgestimato Etinil estradiol + noretindrona acetato/noretindrona | ↓ etinil estradiol ^a ↓ norelgestromina ^a | Para las pacientes que usan anticoncepción oral, se recomienda un anticonceptivo oral de dosis alta (que contenga por lo menos 30 µg de etinil estradiol combinado con noretindrona acetato/noretindrona) durante el tratamiento con SUNVEPRA. |
| <i>Agentes hipolipemiantes</i> | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

| Clase medicamentosa concomitante: Nombre del medicamento | Efecto sobre la concentración | Comentario clínico |
|--|--|---|
| Inhibidor de HMG-CoA reductasa: Rosuvastatina Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina Pitavastatina Pravastatina | ↑ rosuvastatina ^a ↑ atorvastatina ↑ fluvastatina ↑ simvastatina ↑ pitavastatina ↑ pravastatina | El tratamiento con rosuvastatina y otros sustratos de OATP 1B1/1B3 se puede iniciar en la dosis recomendada cuando se administre simultáneamente con SUNVEPRA. Se recomienda un monitoreo clínico estrecho de los resultados terapéuticos deseados y los efectos colaterales del sustrato de OATP. |
| <i>Anticoagulante</i> | | |
| Dabigatran etexilato | ↑ dabigatran etexilato | Se recomienda observación clínica minuciosa al iniciar el tratamiento con SUNVEPRA en pacientes que reciban dabigatran etexilato u otros sustratos gp-P intestinales que tengan un rango terapéutico estrecho. |
| <i>Antidepresivos</i> | | |
| Tricíclicos: Amitriptilina Imipramina Nortriptilina | ↑ amitriptilina ↑ imipramina ↑ nortriptilina | Se recomienda observación clínica minuciosa cuando se administren sustratos de CYP2D6 sensibles con un rango terapéutico estrecho, incluidos algunos antidepresivos tricíclicos (TCA), junto con SUNVEPRA. Puede que haya que controlar las concentraciones en plasma de TCA y que se deba reducir la dosis de TCA. Véase también las <i>Contraindicaciones (4)</i> . |
| <i>Sedantes</i> | | |
| Benzodiazepina: Midazolam | ↓ midazolam ^a | La coadministración de SUNVEPRA con midazolam y otros productos medicinales que sean altamente dependientes de CYP3A para su eliminación y para los cuales las concentraciones plasmáticas reducidas se pueden asociar con un efecto terapéutico reducido se debe manejar con precaución. |

^a Estas interacciones se han estudiado [véase *Farmacología Clínica (12.3, Tabla 6 y Tabla 7)*].

La dirección de la flecha (↑ = aumento, ↓ = reducción) indica la dirección del cambio en los parámetros farmacocinéticos.

7.4 Otros medicamentos

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas [véase *Farmacología Clínica (12.3)*], no se recomienda ajustar la dosis cuando se administra SUNVEPRA con daclatasvir, escitalopram, buprenorfina/naloxona, metadona, peginterferón alfa,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

ribavirina, sertralina, cafeína y otros sustratos de CYP1A2, losartan y otros sustratos de CYP2C9, u omeprazol y otros sustratos de CYP2C19.

No se prevé interacción clínicamente importante para asunaprevir ni para los siguientes medicamentos concomitantes: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTR, como tenofovir o lamivudina), rilpivirina, raltegravir, dolutegravir, enfuvirtida, maraviroc, azitromicina, warfarina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) (como sildenafil), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (como enalapril), amiodarona, disopiramida, quinidina, famoridina o antiácidos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**8.1 Embarazo****Embarazo Categoría X: Uso con Peginterferón Alfa y Ribavirina**

Se debe tener precaución extrema para evitar el embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres mientras estén tomando esta combinación. Las mujeres en edad reproductiva y sus parejas hombres no deben recibir ribavirina a menos que estén usando 2 métodos efectivos de anticoncepción durante el tratamiento con ribavirina y durante 6 meses después de haberlo concluido. Para pacientes que estén usando anticoncepción oral como uno de los métodos, se recomienda un anticonceptivo oral de dosis alta (que contenga por lo menos 30 µg de etinil estradiol combinado con noretindrona acetato/noretindrona) [*véase Advertencias y Precauciones (5.2) e Interacciones Medicamentosas (7.3)*].

Datos en animales sobre ribavirina e interferón: Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina; por lo tanto, la ribavirina está contraindicada en mujeres embarazadas y en pacientes hombres cuya pareja mujer esté embarazada [*véase Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.2), e información sobre prescripción de ribavirina*]. Los interferones tienen efectos abortivos en animales y se debe suponer que tienen potencial abortivo en humanos (*véase la información sobre prescripción de peginterferón alfa*).

Embarazo Categoría B: SUNVEPRA

No existen estudios adecuados y bien controlados de Asunaprevir en mujeres embarazadas. Los estudios de asunaprevir en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a toxicidad reproductiva; sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana. No se debe utilizar SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando ningún método anticonceptivo (*véase la información de prescripción de DAKLINZA*). Para las pacientes que estén usando anticoncepción oral, se recomienda un anticonceptivo oral de dosis alta (que contenga por lo menos 30 µg de etinil estradiol combinado con noretindrona acetato/noretindrona) [*véase Interacciones Medicamentosas (7.3) y Farmacología Clínica (12.3, Tabla 6)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Datos de asunaprevir en animales: Asunaprevir no fue un tóxico selectivo para el desarrollo al ser administrado a ratones hembras o conejas durante la organogénesis en dosis maternas asociadas con valores del AUC 472 veces (ratones) y 1,2 veces (conejas) más altos que el AUC a la dosis humana recomendada (RHD). En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, no se observó toxicidad en el desarrollo en dosis de hasta 125 mg/kg/día, con valores del AUC 76 veces mayores que los del AUC con la RHD. En la dosis máxima evaluada (400 mg/kg/día), se observó tanto toxicidad materna como toxicidad en el desarrollo. Las manifestaciones de la toxicidad en el desarrollo incluyeron reducción de la sobrevida y disminución del peso, que persistió hasta la edad adulta, con reducciones asociadas en el consumo de alimento. El valor del AUC asociado con esta dosis es 193 veces mayor que el del AUC con la RHD.

8.3 Lactancia

Se desconoce si asunaprevir se excreta en la leche humana. Los datos farmacocinéticos en animales han mostrado excreción de asunaprevir o sus metabolitos en la leche. Se debe indicar a las madres que no amamenten a sus hijos si están tomando SUNVEPRA.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de SUNVEPRA en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

Entre más de 1300 sujetos en cinco estudios clínicos de terapia combinada con SUNVEPRA, 275 tenían 65 años o más, y 20 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o efectividad entre estos sujetos y los más jóvenes. No se requiere ajuste de la dosis de SUNVEPRA para pacientes geriátricos.

8.6 Daño renal

8.7 Para pacientes con daño renal severo [depuración de creatinina (CrCl) menor a 30 mL/min] que no están recibiendo hemodiálisis, la dosis recomendada de SUNVEPRA es 100 mg una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis de SUNVEPRA para la mayoría de pacientes con daño renal incluyendo aquellos que reciben hemodiálisis o aquellos con daño renal leve o moderado (CrCl 30 mL/min or mayor). [véase *Farmacología Clínica (12.3)*]. Daño hepático y cirrosis

No se requiere ajuste de la dosis de SUNVEPRA para pacientes con daño hepático leve. En un estudio farmacocinético en sujetos no infectados con el VHC y con daño hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) y severo (Child-Pugh C), las exposiciones a asunaprevir en estado estable fueron marcadamente más altas en sujetos con daño hepático moderado o severo [véase *Farmacología Clínica (12.3)*]. SUNVEPRA está contraindicado para pacientes con daño hepático moderado o severo dado que no se ha establecido una dosis apropiada [véase *Contraindicaciones (4)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

De más de 1300 sujetos en cinco estudios clínicos de terapia combinada con SUNVEPRA, 322 sujetos tenían cirrosis compensada (Child-Pugh A). No se observaron diferencias globales en la seguridad o efectividad entre sujetos con cirrosis compensada y sujetos sin cirrosis. SUNVEPRA está contraindicado para pacientes con cirrosis descompensada.

8.8 Pacientes sometidos a trasplante de hígado

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la terapia combinada con SUNVEPRA en pacientes sometidos a trasplante hepático.

10 SOBREDOSIS

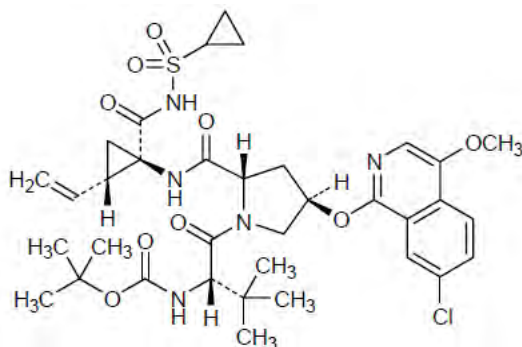
La experiencia clínica de sobredosis con SUNVEPRA es limitada. En ensayos clínicos de fase 1, los sujetos sanos que recibieron hasta 300 mg dos veces al día (en cápsulas de gelatina) durante hasta 10 días no tuvieron eventos adversos inesperados. En los ensayos clínicos, las dosis de asunaprevir mayores que la dosis recomendada se asociaron con aumentos de las enzimas hepáticas.

No existe antídoto conocido para la sobredosis de SUNVEPRA. El tratamiento de la sobredosis de SUNVEPRA debe consistir en medidas generales de soporte, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Debido a que el asunaprevir presenta una alta unión a las proteínas (>99%) y tiene un peso molecular mayor a 700, es improbable que la diálisis reduzca significativamente las concentraciones plasmáticas del fármaco.

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

11 DESCRIPCIÓN

SUNVEPRA (asunaprevir) es un inhibidor selectivo de la proteína no estructural 3/4A (NS3/4A) del VHC con función de proteasa. Asunaprevir se describe químicamente como ciclopropancarboxamida, *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-3-metil-L-valil-(4*R*)-4-[(7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi]-L-prolil-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonyl)-2-etenil-, (1*R*,2*S*)-. Su fórmula molecular es $C_{35}H_{46}ClN_5O_9S$, y su peso molecular es de 748,29. Asunaprevir tiene la siguiente fórmula estructural:



El principio activo asunaprevir es un polvo de color blanco a blanco grisáceo. La hidrosolubilidad a un pH de 5,72 es de 0,0003 mg/ml.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

SUNVEPRA se presenta para administración oral en forma de cápsulas blandas de gelatina que contienen 100 mg de asunaprevir. Cada cápsula contiene una solución del principio activo asunaprevir en los siguientes ingredientes inactivos: triglicéridos de cadena mediana, glicerol monocaprilocaprato Tipo I, polisorbato 80 e hidroxitolueno butilado (BHT). La cubierta de la cápsula contiene gelatina, solución de sorbitol sorbitán, glicerina y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Asunaprevir es un agente antiviral de acción directa (DAA, por su sigla en inglés) contra el virus de la hepatitis C [véase *Microbiología* (12.4)].

12.2 Farmacodinámica

Se evaluó el efecto del asunaprevir sobre el intervalo QTc en un estudio aleatorizado, doble ciego, con control positivo, controlado con placebo, en grupos paralelos, transversal anidado, en 120 sujetos sanos. Se evaluó el efecto de una dosis supratrapéutica de asunaprevir 300 mg dos veces al día en relación con el placebo sobre el intervalo QTc (usando la corrección de Fridericia) los Días 3 y 10 de la dosificación activa. No se observaron efectos estadísticamente significativos de asunaprevir sobre el cambio corregido por placebo en el intervalo QTc, ni una relación significativa entre la concentración plasmática y el cambio en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas de asunaprevir en adultos sanos y en sujetos con infección crónica por el VHC. Después de múltiples dosis de asunaprevir 100 mg dos veces al día en combinación con daclatasvir en sujetos infectados con el VHC, la media geométrica en estado estable (CV%) de la $C_{m\acute{a}x}$ de asunaprevir fue de 572 (75) ng/ml, el $AUC_{0-12horas}$ fue de 1887 (77) ng•h/ml, y la $C_{m\acute{i}n}$ fue de 47,6 (105) ng/ml.

Absorción y biodisponibilidad

En sujetos infectados con el VHC, se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de asunaprevir entre 1 y 4 horas después de la administración. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$, AUC y $C_{m\acute{i}n}$ de asunaprevir aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis. Se alcanzó el estado estable después de 7 días de administración dos veces al día en sujetos sanos. Los estudios *in vitro* realizados con células Caco-2 humanas indicaron que asunaprevir es un sustrato de P-gp. La biodisponibilidad oral absoluta de la cápsula blanda de asunaprevir es de 9,3%.

Efecto del alimento en la absorción oral

En sujetos sanos, la administración de la cápsula blanda de asunaprevir 100 mg con una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 1000 kcal, alrededor de 50% proveniente de grasas) incrementó la tasa de absorción en relación con la condición de ayuno, pero no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la biodisponibilidad global de asunaprevir, con un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de 34% y 20%, respectivamente. El $T_{m\acute{a}x}$ de asunaprevir al administrarse con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

alimento ocurrió cerca de 1,5 horas post dosis en relación con alrededor de 2,5 horas post dosis al administrarlo en condiciones de ayuno.

Distribución

La unión de asunaprevir a las proteínas en sujetos infectados con el VHC fue mayor al 99% e independiente de la dosis en el rango de dosis estudiado (200-600 mg dos veces al día).

Los estudios *in vitro* realizados con células HEK-293 indicaron que asunaprevir es un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP 1B1 y 2B1. En sujetos que recibieron la capsula blanda de asunaprevir 100 mg por vía oral seguida por una dosis intravenosa de 100 µg de ¹⁴C-asunaprevir, el volumen de distribución estimado en estado estable fue de 194 l.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que asunaprevir experimenta metabolismo oxidativo principalmente mediado por CYP3A.

Eliminación

Después de administración de una dosis única oral de ¹⁴C-asunaprevir a sujetos sanos, el 84% de la radioactividad total se recuperó en las heces (principalmente como metabolitos) y menos del 1% se recuperó en la orina (principalmente como metabolitos). El metabolismo fue la principal vía de eliminación de asunaprevir. De la dosis recuperada en las heces, asunaprevir inalterado constituyó el 7,5% de la dosis. Asunaprevir inalterado abarcó la mayoría de la radioactividad circulante en el plasma humano, y se detectaron algunos metabolitos menores en el plasma humano (por debajo del 10% de la exposición total a asunaprevir y sus metabolitos después de la dosificación repetida). Tanto asunaprevir como sus metabolitos se detectaron en la bilis humana. Después de la administración de múltiples dosis de asunaprevir a sujetos sanos, la vida media de eliminación terminal varió desde 17 hasta 23 horas. En sujetos que recibieron la cápsula blanda de asunaprevir 100 mg por vía oral seguida por una dosis intravenosa de 100 µg de ¹⁴C-asunaprevir, la eliminación corporal total estimada de asunaprevir fue de 49,5 L/h.

Poblaciones específicas**Daño renal**

Las propiedades farmacocinéticas de asunaprevir, como uno de los tres componentes de un comprimido combinado de dosis fija en investigación (asunaprevir/davlatasvir/inhibidor NS5B no nucleósido en investigación), se estudiaron después de la administración de múltiples dosis en sujetos no infectados con el VHC con función renal normal (CrCL > 90 ml/min, definida mediante la fórmula Cockcroft-Gault de CrCL), con insuficiencia leve (CrCl 60 a <90 ml/min), moderada (CrCl 30 a <60 ml/min) o grave (CrCl <30 ml/min) sin hemodiálisis y con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) con hemodiálisis. En comparación con los sujetos con función renal normal, la C_{máx} de asunaprevir se estimó en un 25%, 65% y 88% más alta y el AUC de asunaprevir

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

se estimó en un 33%, 76% y 103% más alta en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ de asunaprevir libre se estimó en un 37%, 87% y 119% más alta y el AUC de asunaprevir libre se estimó en un 41%, 99% y 137% más alta para sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Los sujetos con ERET que requerían hemodiálisis tuvieron una disminución del 11% en la $C_{m\acute{a}x}$ de asunaprevir y una disminución del 16% en el AUC poco después de la hemodiálisis, en comparación con sujetos con función renal normal. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de asunaprevir libre disminuyó en un 2% y 6%, respectivamente, poco después de la hemodiálisis en sujetos con ERET que requerían hemodiálisis en comparación con sujetos con función renal normal. Para conocer las recomendaciones sobre dosificación, véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.6).

Daño hepático

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de asunaprevir en sujetos no infectados con el VHC y con daño hepático leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) y severo (Child-Pugh C) y se compararon con sujetos sin alteración de la función renal. Los sujetos recibieron asunaprevir (cápsula dura no comercializada) 200 mg dos veces al día durante 7 días. El daño hepático leve tuvo un efecto mínimo sobre la farmacocinética de asunaprevir. Las exposiciones a asunaprevir en estado estable ($C_{m\acute{a}x}$, AUC_{TAU} y $C_{m\acute{i}n}$) fueron marcadamente más altas en sujetos con daño hepático moderado (5,0, 9,8 y 32,9 veces mayores, respectivamente) o daño hepático severo (22,9, 32,1 y 76,5 veces mayores, respectivamente) que en sujetos sin daño hepático [*véase Contraindicaciones* (4) y *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7)].

Pacientes geriátricos

El análisis farmacocinético poblacional de los datos de ensayos clínicos de SUNVEPRA identificó la edad como una covariable estadísticamente significativa sobre la eliminación oral aparente de asunaprevir (CL/F), pero la magnitud del efecto sobre la exposición a asunaprevir no es clínicamente importante.

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se ha evaluado la farmacocinética de SUNVEPRA en pacientes pediátricos.

Género

El análisis farmacocinético poblacional de los datos de ensayos clínicos de SUNVEPRA identificó el sexo como una covariable estadísticamente significativa en el volumen de distribución aparente de asunaprevir (V_c/F), pero la magnitud del efecto sobre la exposición a asunaprevir no es clínicamente importante.

Raza

El análisis farmacocinético poblacional de los datos de ensayos clínicos de SUNVEPRA identificó la raza como una covariable estadísticamente significativa en el CL/F de asunaprevir, teniendo los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

sujetos japoneses y asiáticos no japoneses exposiciones más altas a asunaprevir comparados con los sujetos de raza blanca.

Interacciones medicamentosas

Asunaprevir es un sustrato de CYP3A y OATP 1B1 y 2B1. Asunaprevir también es un sustrato de la P-gp, pero es improbable que la coadministración de agentes que modifican las actividades de la P-gp solamente (sin efecto concurrente sobre CYP3A) tenga un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a asunaprevir. Asunaprevir es un inhibidor moderado de CYP2D6, un inhibidor de OATP 1B1/1B3/2B1, BCRP y el transporte mediado por P-gp, y un inductor débil de CYP3A. *In vitro*, asunaprevir no inhibió ($IC_{50} >40 \mu M$) CYP1A2, CYP2C9 ni CYP2C19. *In vitro*, asunaprevir es un inhibidor de los transportadores renales de captación, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3, y el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2, pero no se espera que tenga un efecto clínico sobre la farmacocinética de sustratos de estos transportadores.

Se realizaron estudios clínicos con asunaprevir y otros medicamentos con probabilidad de ser coadministrados o fármacos comúnmente usados como sondas de interacción farmacocinética. En la Tabla 6 se resumen los efectos de asunaprevir sobre los valores de $C_{m\acute{a}x}$, AUC y $C_{m\acute{i}n}$ del medicamento coadministrado, y en la Tabla 7 se resumen los efectos del medicamento coadministrado sobre los valores de $C_{m\acute{a}x}$, AUC y $C_{m\acute{i}n}$ de asunaprevir. Véase información referente a recomendaciones clínicas en *Contraindicaciones (4)* e *Interacciones Medicamentosas (7.3)*. A menos que se indique lo contrario, los estudios de interacciones medicamentosas se realizaron en adultos sanos.

Tabla 6: Efecto de SUNVEPRA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

| Medicamento concomitante | Dosis del medicamento coadministrado | Dosis de SUNVEPRA | Proporción de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%) | | |
|---------------------------|---|------------------------------------|---|---|---|
| | | | $C_{m\acute{a}x}$ | AUC | $C_{m\acute{i}n}$ |
| Buprenorfina/ naloxona | Mantenimiento estable 8/2 mg a 24/6 mg una vez al día | 100 mg 2 veces al día | Buprenorfina 0,85 (0,71, 1,01) Norbuprenorfina 1,17 (0,96, 1,42) | Buprenorfina 0,97 (0,73, 1,30) Norbuprenorfina 1,10 (1,72, 1,68) | Buprenorfina 1,01 (0,71, 1,43) Norbuprenorfina 1,13 (0,75, 1,71) |
| Cafeína | 200 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 0,95 (0,91; 1,00) | 0,96 (0,89; 1,04) | NA |
| Daclatasvir | 30 mg una vez al día | 200 mg 2 veces al día ^b | 1,07 (0,97; 1,18) | 1,20 (1,11; 1,30) ^c | 1,33 (1,22; 1,45) ^c |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 6: Efecto de SUNVEPRA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

| Medicamento concomitante | Dosis del medicamento coadministrado | Dosis de SUNVEPRA | Proporción de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%) | | |
|--|---|--|---|--|--|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Dextrometorfano | 30 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 2,72 (2,10; 3,53) | 3,94 (3,09; 5,03) | NA |
| Digoxina | 0,5 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 1,09 (0,97; 1,22) | 1,30 (1,21; 1,40) | NA |
| | 0,25 mg en dosis única | 100 mg 2 veces al día y daclatasvir 60 mg una vez al día | 1,77 (1,50; 2,07) | 1,29 (1,20; 1,39) | NA |
| Escitalopram | 10 mg una vez al día | 100 mg 2 veces al día | 0,97 (0,92; 1,02) | 0,95 (0,91; 0,98) | NA |
| Etinil estradiol/ norgestimato | 35 µg una vez al día/ 0,180/0,215/ 0,250 mg una vez al día | 600 mg 2 veces al día ^a | Etinil estradiol: 0,75 (0,67; 0,85) Norelgestromina: 0,71 (0,65; 0,77) | Etinil estradiol: 0,72 (0,67; 0,78) Norelgestromina: 0,66 (0,62; 0,70) | NA |
| Etinil estradiol/ noretindrona acetato | 30 µg una vez al día/ 1,5 mg una vez al día (anticonceptivo oral en dosis alta) | 100 mg 2 veces al día y daclatasvir 60 mg una vez al día | Etinil estradiol: 0,93 (0,86; 0,99) Noretindrona: 0,93 (0,85; 1,01) | Etinil estradiol: 0,86 (0,82; 0,89) Noretindrona: 1,02 (0,94; 1,11) | NA |
| | | | Etinil estradiol ^d : 1,36 (1,28; 1,45) Noretindrona ^d : 1,26 (1,17; 1,36) | Etinil estradiol ^d : 1,27 (1,21; 1,33) Noretindrona ^d : 1,43 (1,34; 1,52) | NA |
| Losartán | 25 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 1,63 (1,35; 1,97) | 0,89 (0,81; 0,98) | NA |
| Metadona | Dosis de mantenimiento estable de 40-120 mg una vez al día | 100 mg 2 veces al día | Metadona total: 1,00 (0,89; 1,12) R-metadona: 0,97 (0,86; 1,08) | Metadona total: 0,94 (0,84; 1,05) R-metadona: 0,91 (0,82; 1,01) | Metadona total: 0,91 (0,80; 1,03) R-metadona: 0,88 (0,80; 0,98) |
| Midazolam | 5 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 0,79 (0,73; 0,87) | 0,71 (0,67; 0,75) | NA |
| Omeprazol | 40 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 0,96 (0,79; 1,16) | 0,80 (0,69; 0,94) | NA |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 6: Efecto de SUNVEPRA sobre la farmacocinética de medicamentos concomitantes

| Medicamento concomitante | Dosis del medicamento coadministrado | Dosis de SUNVEPRA | Proporción de parámetros farmacocinéticos del medicamento coadministrado combinado /No combinado (IC 90%) | | |
|---------------------------------|---|------------------------------------|---|----------------------|------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Peginterferón alfa ^e | 180 µg una vez a la semana | 200 mg 2 veces al día ^a | ↔ ^f | ↔ ^f | ↔ ^f |
| Ribavirina ^e | 1000 ó 1200 mg/día divididos en dos dosis | 200 mg 2 veces al día ^a | ↔ ^f | ↔ ^f | ↔ ^f |
| Rosuvastatina | 10 mg en dosis única | 200 mg 2 veces al día ^a | 1,95 (1,47; 2,58) | 1,41 (1,26; 1,57) | NA |
| Sertralina | 50 mg una vez al día | 100 mg 2 veces al día | 0,81 (0,67; 0,97) | 0,79 (0,67; 0,94) | NA |

^a El comprimido de asunaprevir (no comercializado) de 200 mg administrado con alimento tiene una biodisponibilidad similar a la de la cápsula blanda de asunaprevir de 100 mg.

^b Formulación en cápsula no comercializada.

^c Los resultados fueron normalizados a la dosis de 60 mg.

^d Farmacocinética de etinil estradiol/noretindrona cuando se administra un anticonceptivo oral de dosis alta con asunaprevir y daclatasvir comparada con la farmacocinética de etinil estradiol/noretindrona cuando se administra un anticonceptivo de dosis baja (etinil estradiol 20 µg una vez al día/noretindrona 1 mg una vez al día) solo.

^e Estudio realizado en sujetos con infección crónica causada por el VHC.

^f Los parámetros farmacocinéticos para peginterferón alfa y ribavirina en sujetos que recibieron peginterferón alfa, ribavirina y asunaprevir fueron similares a los de sujetos que recibieron peginterferón alfa, ribavirina y placebo.

NA = Sigla en inglés para 'no disponible'.

Tabla 7: Efecto de medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de SUNVEPRA

| Medicamento concomitante | Dosis del medicamento coadministrado | Dosis de SUNVEPRA | Proporción de parámetros farmacocinéticos de asunaprevir combinado/no combinado (IC 90%) | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Daclatasvir | 30 mg una vez al día | 200 mg 2 veces al día ^a | 0,58 (0,45; 0,76) ^b | 0,87 (0,73; 1,04) ^b | 1,76 (1,42; 2,17) ^b |
| Escitalopram | 10 mg una vez al día | 100 mg 2 veces al día | 0,87 (0,65; 1,18) | 0,92 (0,76; 1,12) | NA |
| Ketoconazol | 200 mg cada 12 horas | 200 mg cada 12 horas ^c | 6,92 (5,92; 8,09) | 9,65 (8,64; 10,77) | 9,35 (8,31; 10,53) |
| Peginterferón alfa ^d | 180 µg una vez a la semana | 200 mg 2 veces al día ^c | ↔ ^e | ↔ ^e | ↔ ^e |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 7: Efecto de medicamentos coadministrados sobre la farmacocinética de SUNVEPRA

| Medicamento concomitante | Dosis del medicamento coadministrado | Dosis de SUNVEPRA | Proporción de parámetros farmacocinéticos de asunaprevir combinado/no combinado (IC 90%) | | |
|--------------------------|---|--|--|-------------------------|------------------|
| | | | C _{máx} | AUC | C _{mín} |
| Ribavirina ^d | 1000 ó 1200 mg/día en dos dosis divididas | 200 mg 2 veces al día ^c | ↔ ^e | ↔ ^e | ↔ ^e |
| Rifampicina | 600 mg en dosis única | 200 mg en dosis única en ayunas ^c | 21,11 (14,27; 31,24) | 14,81 (11,22; 19,53) | NA |
| | 600 mg una vez al día | 600 mg 2 veces al día ^c | 0,95 (0,60; 1,50) | 0,79 (0,56; 1,09) | NA |
| Sertralina | 50 mg una vez al día | 100 mg 2 veces al día | 0,94 (0,70; 1,28) | 0,88 (0,70; 1,11) | NA |

^a Formulación en cápsula no comercializada.

^c Los resultados fueron normalizados a la dosis de 600 mg.

^c El comprimido de asunaprevir (no comercializado) de 200 mg administrado con alimento tiene una biodisponibilidad similar a la de la cápsula blanda de asunaprevir de 100 mg.

^d Estudio realizado en sujetos con infección crónica por el VHC.

^e Los parámetros farmacocinéticos de asunaprevir cuando se administró con peginterferón y ribavirina en este estudio fueron similares a los observados en un estudio de sujetos infectados con el VHC a quienes se administró asunaprevir y daclatasvir durante 14 días.

NA = Sigla en inglés para 'no disponible'.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Asunaprevir es un inhibidor del complejo de serina proteasa NS3/4A del VHC. Este complejo enzimático NS3/4A es responsable de procesar la poliproteína del VHC para producir proteínas virales maduras requeridas para la replicación viral. En ensayos bioquímicos, asunaprevir fue más activo contra complejos de proteasa NS3/4A que representaban los genotipos 1a, 1b, 4a, 5a y 6a del VHC, con valores de CI₅₀ [concentración inhibitoria del 50%] de 0,7 a 1,8 nM, 0,3 nM, 1,6 nM, 1,7 nM y 0,9 nM, respectivamente. Se observó reducción de la actividad contra los genotipos 2 (valor de CI₅₀ 2a = 15 nM; valor CI₅₀ 2b = 78 nM) y 3 (valor CI₅₀ 3a = 320 nM).

Actividad antiviral

En ensayos de replicación del VHC, asunaprevir inhibió los genotipos 1a (cepa H77) y 1b (cepa Con1) del VHC con valores de concentración efectiva (reducción del 50%, CE₅₀) de 4 nM y 1,2 nM, respectivamente. Los valores de CE₅₀ contra un replicón del genotipo 2a y replicones híbridos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

codificantes del dominio de la proteasa NS3 que representa los genotipos 2b y 3a del VHC fueron 230 nM, 480 nM y 1162 nM, respectivamente. Contra los replicones híbridos codificantes del dominio de la proteasa NS3 que representan el genotipo 4a del VHC, los valores observados oscilaron entre 1,8 nM y 7,6 nM.

Asunaprevir mostró interacciones aditivas y/o sinérgicas en combinación con el interferón alfa, daclatasvir, el sitio activo de la NS5B del VHC o con inhibidores alostéricos dirigidos al pulgar 1 o a la palma de la NS5B, y ribavirina en estudios de combinación de dos o tres fármacos con un sistema de replicación del VHC basado en células.

Resistencia***En cultivo celular***

Se seleccionaron replicones del genotipo 1a y 1b del VHC con susceptibilidad reducida a asunaprevir en cultivos celulares y se caracterizaron en cuanto a su resistencia genotípica y fenotípica a asunaprevir. Se evaluó la resistencia a asunaprevir introduciendo sustituciones emergentes de proteasa NS3 en la respectiva estructura del replicón. En los replicones resistentes a asunaprevir del genotipo 1a del VHC, se detectaron sustituciones predominantes en los aminoácidos R155K, D168G e I170T. Los replicones recombinantes que contenían estas sustituciones confirmaron su papel en la resistencia a asunaprevir (reducción de 5 a 21 veces en la susceptibilidad a asunaprevir).

En los replicones resistentes a asunaprevir del genotipo 1b del VHC, se detectaron sustituciones predominantes en el aminoácido D168A/G/H/V/Y. Los replicones recombinantes que contenían estas sustituciones confirmaron su papel en la resistencia a asunaprevir (reducción de 16 a 280 veces en la susceptibilidad a asunaprevir).

Resistencia cruzada

Se espera que haya resistencia cruzada entre asunaprevir y otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. En ensayos clínicos, las sustituciones relacionadas con la resistencia de asunaprevir se observaron con mayor frecuencia en las posiciones R155 y D168 de la NS3. Los replicones del VHC que expresan sustituciones relacionadas con la resistencia de asunaprevir se mantuvieron totalmente sensibles al interferón alfa y ribavirina, así como a otros antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, tales como inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC.

En estudios clínicos***Efecto de los polimorfismos basales del VHC en la respuesta al tratamiento***

Se llevaron a cabo análisis para explorar la asociación entre sustituciones de aminoácidos basales de ocurrencia natural de NS5A (polimorfismos) y el resultado del tratamiento.

SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA: en un análisis combinado de pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC con y sin tratamiento previo en ensayos clínicos en fase 2/3 (n=905),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

se detectó NS3-D168E en los virus de 6 (0,7%) pacientes al inicio. Este polimorfismo estuvo presente al inicio en el 2% (3/138) de los pacientes que fracasaron al tratamiento y tuvieron secuencia de la NS3.

La eficacia de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA se redujo en pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC en cuyo virus se había detectado polimorfismos de la secuencia NS5A del VHC en las posiciones L31 (F, I, M o V) o Y93 (H). La tasa RVS combinada en ensayos en fase 2/3 cuyo virus tuvo L31F/I/M/V o Y93H fue 48/119 (40%) en comparación con 688/744 (93%) para pacientes cuyo virus carecía de polimorfismos L31F/I/M/V o Y93H. Véase también *14.1 Estudio Clínicos.SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina*: De 379 sujetos con datos de secuencia de NS3 basal disponible en el estudio HALLMARK QUAD [véase *Estudios Clínicos (14.2)*], 4 tenían sustituciones resistentes a asunaprevir de firma preexistentes en R155 (R155K/T) y/o D168 (D168E/N). De los 4 sujetos, 3 experimentaron fracaso virológico (los 3 estaban infectados con el genotipo 1a del VHC).

Sustituciones de resistencia en sujetos que no alcanzaron RVS

SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA: en un análisis combinado de pacientes infectados con el genotipo 1b del VHC tratados con SUNVEPRA y DAKLINZA, se detectaron sustituciones del aminoácido NS3 emergentes del tratamiento en los virus de 144/118 (97%) pacientes que experimentaron fracaso virológico y tuvieron datos de resistencia disponibles (ver la Tabla 8). La mayoría de estos pacientes (111/118, 94%) tuvo virus con sustituciones emergentes del tratamiento en la posición D168 del aminoácido NS3. De los 121 pacientes con datos de resistencia disponibles en fracaso para NS3 y NS5A, 95 (79%) pacientes tuvieron virus con sustituciones de D168 tanto en NS3 como en L31 más sustituciones de Y93H en NS5A.

SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina: se detectaron sustituciones del aminoácido NS3 emergentes del tratamiento en los virus de 15/16 (94%) pacientes infectados con el genotipo 1a del VHC que experimentaron fracaso virológico con SUNVEPRA, DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina (ver la Tabla 8); todos los pacientes con fracaso virológico con datos disponibles también tuvieron sustituciones en NS5A emergentes del tratamiento asociadas con resistencia a daclatasvir. Solo un paciente infectado con el genotipo 1b del VHC que experimentó fracaso virológico tuvo virus con sustituciones en NS3 y NS5A emergentes del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 8: Sustituciones de aminoácidos de NS3 emergentes del tratamiento en datos combinados de ensayos clínicos de Fase 2 y 3: Sujetos que no alcanzaron RVS con SUNVEPRA y DAKLINZA, o con SUNVEPRA, DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina

| Sujetos tratados | SUNVEPRA y DAKLINZA | SUNVEPRA, DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina | | |
|---|---------------------|---|----------------------------------|--------------------|
| | | Genotipo 1b n=141 | Genotipo 1a n=22 ^a | Genotipo 1b n=2 |
| Sujetos tratados con secuencia NS3 | 118 | 16 | 1 | 0 |
| Sustitución emergente en la posición de NS3 36, 54, 56H/L, 77, 80, 122, 155, 168 y/o 170A/M/T | 97 (114) | 94 (15) | 100 (1) | 0 |
| V36X + otras sustituciones de NS3 observadas ^b | 0,8 (1) | 25 (4) | 0 | 0 |
| R155X ^c | 3 (4) | 50 (8) | 0 | 0 |
| R155K | 0 | 50 (8) | 0 | 0 |
| D168X ^d | 94 (111) | 44 (7) | 100 (1) | 0 |
| D168V | 40 (47) | 0 | 100 (1) | 0 |
| D168E | 19 (22) | 38 (6) | 0 | 0 |
| Sólo D168X | 77 (91) | 38 (6) | 100 (1) | 0 |
| D168X + otras sustituciones de NS3 observadas ^e | 17 (20) | 6 (1) | 0 | 0 |
| V36G, V36M, T54S, N77S, Q80K/L/R o S122D/G/I/N/T | Menos de 10% | Menos de 10% | 0 | 0 |

^a De 26 pacientes que fueron considerados sin_RVS12 a través de un análisis de intención de tratar modificado (los sujetos con valores faltantes para un punto temporal dado se consideraron como fracasos sólo para el punto temporal específico), 2 sujetos (1 con genotipo 1a del VHC y 1 con genotipo 4 del VHC) alcanzaron RVS12 a través de un análisis imputado (para los sujetos en quienes faltaba el ARN del VHC en la semana 12 post-tratamiento, se usó el siguiente valor de ARN del VHC subsecuente). Un sujeto con el genotipo 1b del VHC tuvo ARN VHC no detectable en la semana 24 (última visita).

^b X puede incluir G (genotipo 1b) o M (genotipo 1a). Otras sustituciones de NS3 observadas incluyen R155K o D168E.

^c X puede incluir G, K o Q.

^d X puede incluir sustituciones D168 A, E, F, H, N, T, V o Y de NS3.

^e Para sujetos con genotipo 1a, otras sustituciones de NS3 incluyeron V36M; para sujetos con genotipo 1b, otras sustituciones de NS3 incluyeron V36G, T54S, N77S, Q80R, S122D/G/I/T o R155Q.

Persistencia de sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de sustituciones de NS3 emergentes asociadas con resistencia se monitoreó post tratamiento en sujetos que experimentaron fracaso del tratamiento en ensayos clínicos de fase 2/3 con regímenes que contenían SUNVEPRA. Entre los sujetos tratados con SUNVEPRA y DAKLINZA, las sustituciones de NS3 emergentes en el genotipo 1b del VHC asociadas con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

resistencia permanecieron a niveles detectables en 19 de 32 sujetos monitoreados únicamente a las 24 semanas post tratamiento, y en 1 de 9 sujetos monitoreados durante 36 semanas o más post tratamiento.

La falta de detección de sustituciones asociadas con resistencia no indica necesariamente que el virus resistente al medicamento ya no está presente. No se conoce el impacto clínico a largo plazo del virus que contiene sustituciones emergentes resistentes a asunaprevir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Asunaprevir no fue carcinogénico en ratones a valores de AUC 350 veces mayores que el AUC de la RHD ni en ratas a valores de AUC 54 veces mayores que el AUC de la RHD. No se observó evidencia de actividad mutagénica ni clastogénica en pruebas de mutagénesis *in vitro* (Ames), ensayos de mutación en mamíferos en células ováricas de hámster chino, o en un estudio oral *in vivo* de micronúcleos en ratas.

Asunaprevir no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas machos o hembras en ninguna dosis examinada. Los valores máximos de AUC en machos y hembras no afectados fueron 105 y 101 veces mayores, respectivamente, que el AUC de la RHD.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En ratas jóvenes a las que se administró asunaprevir durante 10 semanas, el perfil de toxicidad fue similar al observado en ratas adultas. La distensión abdominal y los cambios en el peso corporal y el consumo de alimento se consideraron efectos adversos con 400 mg/kg/día (la dosis máxima examinada). El AUC para ratas jóvenes en el nivel en el que no se observan efectos adversos (NOAEL, por su sigla en inglés) fue 98 veces mayor que el AUC de la RHD.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia y la seguridad de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA como régimen completamente oral en dos estudios de fase 3 (HALLMARK DUAL y HALLMARK NIPPON). La eficacia y la seguridad de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina se evaluaron en el estudio de fase 3 HALLMARK QUAD. Los valores de ARN del VHC se midieron durante los estudios clínicos usando el test de COBAS TaqMan para VHC (versión 2.0), para usar con el High Pure System. El ensayo tuvo un límite inferior de cuantificación (LLOQ, por su sigla en inglés) de 25 UI/ml, excepto en el estudio HALLMARK NIPPON, donde el LLOQ fue de 15 IU/ml. La RVS (cura virológica) se definió como un ARN del VHC inferior al LLOQ en la semana 12 post-tratamiento.

14.1 SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA en sujetos con genotipo 1b del VHC

El HALLMARK DUAL (estudio AI447028) fue un estudio mundial, abierto, que incluyó sujetos con infección crónica por el genotipo 1b del VHC y enfermedad hepática compensada, que nunca antes habían sido tratados, que eran respondedores nulos o parciales a peginterferón alfa y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

ribavirina, o que eran intolerantes o no elegibles para recibir terapia basada en interferón. Los sujetos de la cohorte nunca antes tratada se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir SUNVEPRA 100 mg dos veces al día en combinación con DAKLINZA 60 mg una vez al día durante 24 semanas o placebo durante 12 semanas (los sujetos tratados con placebo se cambiaron a otro estudio y se les ofreció tratamiento con SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA durante 24 semanas). Los sujetos de las cohortes de respondedores nulos o parciales y pacientes intolerantes/inelegibles recibieron tratamiento con SUNVEPRA 100 mg dos veces al día en combinación con DAKLINZA 60 mg una vez al día durante 24 semanas. Los sujetos fueron monitoreados durante 24 semanas post-tratamiento.

De los 745 sujetos tratados en el HALLMARK DUAL incluidos en los análisis de eficacia, 643 sujetos recibieron SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA. Estos 643 sujetos tenían una mediana de edad de 57 años (rango: 20-79); el 48% de los sujetos eran hombres; el 70% eran de raza blanca, el 24% eran asiáticos, el 5% eran de raza negra, y el 4% eran hispanos/latinos. El nivel promedio basal del ARN del VHC fue de 6,4 log₁₀ UI/ml; el 32% de los sujetos tenían cirrosis compensada (Child-Pugh A) y el 29% tenían el genotipo IL28B CC. Las características basales de los 102 sujetos tratados con placebo eran similares a las de aquellos tratados con SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA.

En la Tabla 9 se muestra la RVS, el criterio de valoración primario, y los resultados para los sujetos sin RVS en el estudio HALLMARK DUAL según la población de pacientes. Las tasas de RVS de pacientes con y sin polimorfismos asociados a resistencia de NS5A se incluyen en la tabla. Véase la información de prescripción de DAKLINZA para conocer la información sobre la prevalencia de estos polimorfismos.

Tabla 9: Resultados del tratamiento en el estudio HALLMARK DUAL: SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA en sujetos con infección por Genotipo 1b del VHC

| Resultados del tratamiento | Nunca antes tratados n=203 | Tratamiento previo fallido (respondedores parciales y nulos) n=205 | Intolerantes/inelegibles para interferón n=235 |
|--------------------------------------|-------------------------------|---|---|
| RVS | | | |
| Todos | 91% (184/203) | 82% (169/205) | 83% (194/235) |
| Con Y93H or L31F/I/M/V ^a | 59% (10/17) | 28% (7/25) | 37% (11/30) |
| Sin Y93H or L31F/I/M/V ^a | 96% (162/169) | 92% (151/165) | 90% (172/191) |
| Con cirrosis | 91% (29/32) | 87% (55/63) | 81% (91/111) |
| Sin cirrosis | 91% (155/171) | 80% (114/142) | 84% (104/124) |
| Resultados en sujetos sin RVS | | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 9: Resultados del tratamiento en el estudio HALLMARK DUAL: SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA en sujetos con infección por Genotipo 1b del VHC

| Resultados del tratamiento | Nunca antes tratados n=203 | Tratamiento previo fallido (respondedores parciales y nulos) n=205 | Intolerantes/inelegibles para interferón n=235 |
|--|-------------------------------|---|---|
| Fracaso virológico durante el tratamiento ^b | 6% (12/203) | 14% (29/205) | 12% (28/235) |
| Recidiva ^c | 3% (5/189) | 4% (7/174) | 6% (12/204) |
| Datos post-tratamiento faltantes | 1% (2/203) | 0 | <1% (1/235) |

^a Los análisis incluyen pacientes con datos de secuencia basales disponibles de NS5A.

^b El fracaso virológico durante el tratamiento incluye sujetos con rebote virológico (incremento confirmado $>1 \log_{10}$ IU/mL en el ARN del VHC por encima del nadir o cualquier valor confirmado de ARN del VHC \geq LLOQ después de ser $<$ LLOQ durante el tratamiento), aquellos con ARN del VHC \geq LLOQ en la semana 8 de tratamiento, y aquellos con ARN del VHC detectable al final del tratamiento.

^c Las tasas de recidiva se calculan con un denominador de sujetos con ARN del VHC no detectable al final del tratamiento.

Entre los sujetos en quienes fracasó la terapia previa, la tasa de RVS fue la misma (82%) entre los 84 sujetos con respuesta parcial previa y los 119 sujetos con respuesta nula previa. La respuesta fue rápida (el 95% de los sujetos tenía ARN del VHC $<$ LLOQ en la semana 4). No hubo diferencias en la respuesta antiviral debido a raza, sexo, edad, alelo IL28B, o presencia o ausencia de cirrosis en ninguna de las poblaciones de tratamiento. Las tasas de RVS fueron constantemente altas en todas las categorías de carga viral basal. Entre los sujetos de 65 años de edad o mayores, el 88% (117/133) alcanzó RVS, y entre los sujetos de 75 años o mayores, el 100% (10/10) alcanzó RVS.

El HALLMARK NIPPON (estudio AI447026) fue un estudio abierto que incluyó sujetos japoneses con infección crónica causada por el genotipo 1b del VHC y enfermedad hepática compensada, que eran no respondedores (respondedores nulos o parciales) a interferón alfa o beta y ribavirina, o que eran intolerantes o inelegibles para recibir terapia basada en interferón. Los sujetos de las cohortes de no respondedores e intolerantes/inelegibles recibieron tratamiento con SUNVEPRA 100 mg dos veces al día en combinación con DAKLINZA 60 mg una vez al día durante 24 semanas y fueron monitoreados durante 24 semanas post-tratamiento.

Los 222 sujetos tratados en el HALLMARK NIPPON tenían una mediana de edad de 63 años (rango: 24-75); el 35% de los sujetos eran hombres. El nivel promedio basal de ARN del VHC fue de $7 \log_{10}$ UI/ml, y el 10% de los sujetos tenían cirrosis compensada (Child-Pugh A). Entre 87 sujetos de la cohorte no respondedora, 36 sujetos eran respondedores parciales previos y 48 sujetos eran respondedores nulos previos a interferón/ribavirina. Entre 135 sujetos de la cohorte de pacientes intolerantes/inelegibles para recibir interferón, 35 sujetos estaban en la categoría de intolerantes y 100 en la de inelegibles. La mayoría de la cohorte no respondedora tenía genotipo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

IL28B no CC, mientras que la mayor parte de la cohorte intolerante/inelegible tenía genotipo IL28B CC.

En la Tabla 10 se muestra la RVS y los resultados para los sujetos sin RVS en el estudio HALLMARK NIPPON según la población de pacientes. Las tasas de RVS de pacientes con y sin polimorfismos basales asociados a resistencia de NS5A se incluyen en la tabla. Véase la información de prescripción de DAKLINZA para conocer la información sobre la prevalencia de estos polimorfismos.

Tabla 10: Resultados del tratamiento en el estudio HALLMARK NIPPON: SUNVEPRA (Asunaprevir) en combinación con DAKLINZA (Daclastavir) en sujetos con infección causada por el genotipo 1b del VHC

| Resultados del tratamiento | Tratamiento previo fallido (respondedores parciales y nulos) n=87 | Intolerantes/inelegibles para interferón n=135 |
|--|--|---|
| RVS | | |
| Todos | 81% (70/87) | 88% (119/135) |
| Con Y93H or L31F/I/M/V ^a | 29% (4/14) | 54% (13/24) |
| Sin Y93H or L31F/I/M/V ^a | 90% (65/72) | 96% (100/104) |
| Con cirrosis | 91% (10/11) | 91% (10/11) |
| Sin cirrosis | 79% (60/76) | 88% (109/124) |
| Resultados en sujetos sin RVS | | |
| Fracaso virológico durante el tratamiento ^b | 13% (11/87) | 4% (6/135) |
| Recidiva ^c | 8% (6/76) | 8% (10/129) |

^a Los análisis incluyen pacientes con datos de secuencia basales disponibles de NS5A.

^b El fracaso virológico durante el tratamiento incluye sujetos con rebote virológico (incremento confirmado $>1 \log_{10}$ IU/mL en el ARN del VHC desde el nadir o cualquier valor confirmado de ARN del VHC \geq LLOQ después de ser $<$ LLOQ durante el tratamiento), aquellos con ARN del VHC \geq LLOQ confirmado a la semana 8 de tratamiento o con posterioridad, y aquellos con un nivel detectable de ARN del VHC al final del tratamiento.

^c Las tasas de recidiva se calculan con un denominador de sujetos con ARN del VHC no detectable al final del tratamiento.

En la cohorte no respondedora, el 78% de los respondedores parciales previos y el 81% de los respondedores nulos previos alcanzaron RVS. En la cohorte intolerante/inelegible, el 94% de los sujetos intolerantes y el 86% de los inelegibles alcanzaron RVS. La respuesta fue rápida (96% de los sujetos tenían ARN del VHC $<$ LLOQ en la semana 4). Dentro de las poblaciones previamente no respondedoras e intolerantes/inelegibles para recibir interferón, no hubo diferencias en la respuesta antiviral debido a género, edad, nivel basal de ARN del VHC, alelo IL28B, o presencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

o ausencia de cirrosis. Entre los sujetos de 65 años o mayores, el 91% (81/89) alcanzó RVS, y entre los sujetos de 75 años o mayores, el 100% (4/4) alcanzó RVS.

Genotipo 1a del VHC: En un estudio de terapia combinada con SUNVEPRA y DAKLINZA durante 24 semanas en sujetos con infección crónica causada por el genotipo 1 del VHC, que eran previamente respondedores nulos a peginterferón alfa más ribavirina, 2 (22%) de los 9 sujetos con genotipo 1a del VHC tenían ARN del VHC indetectable en la semana 24 post-tratamiento.

14.2 SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina en sujetos con genotipo 1 ó 4 del VHC

Se evaluó la eficacia y la seguridad de SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de la infección crónica causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC en el estudio de fase 3, abierto, de rama única, HALLMARK QUAD (AI447029) en adultos con enfermedad hepática compensada, que eran respondedores parciales o nulos a la terapia con peginterferón alfa 2a o 2b y ribavirina. Los sujetos recibieron SUNVEPRA 100 mg dos veces al día, DAKLINZA 60 mg una vez al día, peginterferón alfa-2a 180 µg por vía subcutánea una vez a la semana, y ribavirina 1000 mg por día (peso corporal menor a 75 kg) o 1200 mg por día (por lo menos 75 kg) divididos en dos dosis durante 24 semanas, seguidos por 24 semanas de seguimiento después de completado el tratamiento o de la discontinuación temprana.

Los 398 sujetos tratados en el HALLMARK QUAD tenían una mediana de edad de 53 años (rango: 19-76); el 69% de los sujetos eran hombres; el 76% eran de raza blanca, el 12% eran asiáticos, el 9% eran de raza negra, y el 9% eran hispanos/latinos. El nivel promedio basal de ARN del VHC fue de 6,46 log₁₀ UI/ml; el 23% de los sujetos tenían cirrosis compensada (Child-Pugh A); el 89% tenían genotipo 1 del VHC, y el 11% tenían genotipo 4 del VHC; el 91% de los sujetos tenían genotipo IL28B no CC.

En la Tabla 11 se muestra la RVS, el criterio de valoración primario, y los resultados en sujetos que no alcanzaron RVS en el estudio HALLMARK QUAD por población de pacientes. La efectividad demostrada del tratamiento con SUNVEPRA, DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina en respondedores nulos con genotipo 1 y 4 del VHC indica que es de esperar que este régimen también sea efectivo en sujetos con genotipo 1 y 4 del VHC nunca antes tratados.

Tabla 11: Resultados del tratamiento en el estudio HALLMARK QUAD: SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina en sujetos con infección por el genotipo 1 ó 4 del VHC

| Resultados del tratamiento | Genotipo 1 del VHC n=354 | Genotipo 4 del VHC n=44 |
|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| RVS | | |
| Todos | 93% (330/354) | 100% (44/44) |
| Respondedores parciales previos | 93% (111/120) | 100% (10/10) |
| Respondedores nulos previos | 94% (219/234) | 100% (34/34) |
| Con cirrosis | 90% (66/73) | 100% (20/20) |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 11: Resultados del tratamiento en el estudio HALLMARK QUAD: SUNVEPRA en combinación con DAKLINZA, Peginterferón Alfa y Ribavirina en sujetos con infección por el genotipo 1 ó 4 del VHC

| Resultados del tratamiento | Genotipo 1 del VHC n=354 | Genotipo 4 del VHC n=44 |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| Sin cirrosis | 94% (264/281) | 100% (24/24) |
| Resultados para sujetos sin RVS | | |
| Fracaso virológico durante el tratamiento ^a | 3% (12/354) | (0/44) |
| Recidiva ^b | 2% (8/337) | (0/43) |
| Datos post-tratamiento faltantes | 1% (4/354) | (0/44) |

^a El fracaso virológico durante el tratamiento incluye sujetos con rebote virológico (incremento confirmado $>1 \log_{10}$ IU/mL en el ARN del VHC sobre el nadir o cualquier valor confirmado de ARN del VHC \geq LLOQ después de ser un valor indetectable confirmado), aquellos con ARN del VHC confirmado \geq LLOQ en la semana 8 de tratamiento, y aquellos con ARN del VHC detectable al final del tratamiento.

^b Las tasas de recidiva se calculan con un denominador de sujetos con ARN del VHC no detectable al final del tratamiento.

La respuesta fue rápida (el 98% de los sujetos tenía ARN del VHC $<$ LLOQ en la semana 4). No hubo diferencias en la respuesta antiviral debido a sexo, edad, nivel basal de ARN del VHC, presencia o ausencia de polimorfismos basales, estatus de alelo IL28B, o presencia o ausencia de cirrosis para los pacientes de cualquier grupo de genotipo.

14.3 Seguimiento a largo plazo

Se dispone de datos limitados de un estudio de seguimiento en curso para evaluar la durabilidad de la respuesta hasta 3 años después del tratamiento con SUNVEPRA. Entre 224 sujetos que alcanzaron RVS12 con SUNVEPRA y DAKLINZA, con una mediana de la duración del seguimiento post-RVS12 de aproximadamente 8,5 meses, se produjo 1 ($<1\%$) recidiva. No se produjeron recidivas entre 30 sujetos que alcanzaron RVS12 con SUNVEPRA, DAKLINZA, peginterferón alfa y ribavirina, con una mediana de la duración del seguimiento post-RVS12 de aproximadamente 18 meses.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

SUNVEPRA™ (asunaprevir) se presenta en forma de cápsulas blandas de gelatina, ovaladas, de color blanco opaco a amarillo pálido, que contienen 100 mg de asunaprevir. Las cápsulas tienen impreso “BMS” en negro en una línea y “711” en negro en una segunda línea debajo de “BMS”.

Las cápsulas se empaquetan en blíster conteniendo X cápsulas blandas.

16.2 Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 30°C, proteger de la luz, conservar en el empaque original.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA AL PACIENTE

Ver **Información para el Paciente**

Embarazo

Uso con peginterferón alfa y ribavirina: Ribavirina no debe ser usada por mujeres embarazadas u hombres cuya pareja esté embarazada. El tratamiento con ribavirina no se debe iniciar hasta después de obtener un reporte de una prueba de embarazo negativa inmediatamente antes de comenzar el tratamiento. Cuando se use SUNVEPRA en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes deben ser advertidos acerca de los riesgos teratogénicos/embriocidas de ribavirina y se debe recomendar sumo cuidado para evitar el embarazo en las pacientes mujeres y las parejas de pacientes varones, tanto durante el tratamiento como 6 meses después de completarlo [véase *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Las mujeres en edad reproductiva y sus parejas hombres deben usar como mínimo 2 métodos efectivos de anticoncepción durante el tratamiento y 6 meses como mínimo después de la conclusión de éste; se deben realizar pruebas de embarazo de rutina mensualmente durante este período. Si la anticoncepción oral es uno de los métodos, se recomienda un anticonceptivo oral de dosis alta (que contenga como mínimo 30 µg de etinil estradiol combinado con noretindrona acetato/noretindrona) [véase *Interacciones Medicamentosas (7.3)*].

Se debe recomendar a las pacientes que notifiquen a su médico inmediatamente en caso de un embarazo.

Uso con DAKLINZA: Se debe recomendar a las pacientes que elijan un método anticonceptivo oral de dosis alta (que contenga por lo menos 30 µg de etinil estradiol combinado con noretindrona acetato/noretindrona).

Enzimas hepáticas

Se debe informar a los pacientes que algunos de ellos experimentan elevaciones de las transaminasas hepáticas mientras están tomando SUNVEPRA y que se realizarán exámenes de laboratorio periódicamente durante el tratamiento [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Información sobre el tratamiento

Se debe informar a los pacientes que SUNVEPRA no se debe usar solo debido a la alta probabilidad de resistencia sin terapias anti-VHC combinadas [véase *Indicaciones y Uso (1)*].

Los pacientes deben ser informados acerca del potencial de interacciones medicamentosas con SUNVEPRA, y de que algunos medicamentos no se deben tomar con SUNVEPRA [véase *Contraindicaciones (4)*, *Interacciones Medicamentosas (7)*, y *Farmacología Clínica (12.3)*].

Dosis omitidas

Se debe indicar a los pacientes que si omiten una dosis de SUNVEPRA, la dosis se debe tomar tan pronto como sea posible si se recuerda dentro de las 8 horas posteriores a la hora prevista. Sin embargo, si la dosis omitida se recuerda más de 8 horas después de la hora prevista, se debe omitir

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

la dosis y tomar la siguiente a la hora apropiada. En la respectiva información sobre prescripción, puede consultar las instrucciones sobre dosis omitidas de DAKLINZA, peginterferón alfa o ribavirina.

Transmisión del virus de la hepatitis C

Se debe informar a los pacientes que no se conoce el efecto del tratamiento de la infección por hepatitis C sobre la transmisión del virus, y que se deben tomar las precauciones apropiadas para evitar la transmisión del virus de la hepatitis C.

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions, LLC
2725 Scherer Drive
St. Petersburg, Florida, 33716, EE.UU

Envasado y Acondicionado por:

AndersonBrecon, Inc.
4545 Assembly Drive
Rockford, Illinois 61109, EE.UU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EE.UU

Válido para Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Información Médica: Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

REF: RF580594/14

REG. ISP N°F-21883/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUNVEPRA CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Fecha de la última revisión:

(no print code to be assigned)

MAY - 2015