

# Sunvepra® kapsułki 100 mg

(Sunvepra® kapsułki)

\*\*Korekta z listopada 2015 r. (wydanie VIII)

\*Korekta z października 2015 r.

**Przechowywanie:** Przechowywać w temperaturze pokojowej, chronić przed światłem.

**Okres trwałości:** 2 lata (termin ważności podano na opakowaniu).

Silny lek. Lek wydawany na receptę. Zachować ostrożność. Należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Numer w Standardowej Klasyfikacji Towarów w Japonii	
87625	
Nr rejestracyjny	22600AMX00765000
Data uwzględnienia w wykazie produktów refundowanych NHI	Wrzesień 2014 r.
Data dopuszczenia po raz pierwszy do obrotu w Japonii	Wrzesień 2014 r.
Data pierwszej rejestracji na świecie	Lipiec 2014 r.
Data uzyskania dodatkowego wskazania	Marzec 2015 r.

## OSTRZEŻENIA

Asunaprewir należy podawać wyłącznie pacjentom, dla których uznano, że leczenie tym lekiem jest odpowiednie, pod kontrolą lekarza mającego odpowiednią wiedzę i doświadczenie w leczeniu chorób wirusowych wątroby.

## PRZECIWWSKAZANIA

**Asunaprewir jest przeciwwskazany u następujących pacjentów:**

- (1) z nadwrażliwością na którykolwiek ze składników leku w wywidzie.
- (2) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasą Child-Pugh B lub C) i pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby. [Stężenie asunaprewiru we krwi może być podwyższone.] (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.)
- (3) leczonych następującymi lekami: azolowymi lekami przeciwwgrzybicznymi (preparatami doustnymi lub podawanymi we wstrzyknięciu), klarytromycyną, erytromycyną, diltiazemem, werapamillem, lekami zawierającymi kobicistat, inhibitorami proteazy HIV, ryfampiną, ryfabutyliną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitaliem, układowo podawanym deksametazonem, modafinilem, nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV (z wyjątkiem rypiwiryny), bozentanem, produktami zawierającymi ziele dziurawca, cyklosporyną, flekainidem lub propafenonem. (Patrz punkt „Interakcje z innymi produktami leczniczymi”.)

## OPIS

### 1. Skład jakościowy i ilościowy

Każda kapsułka leku Sunvepra 100 mg zawiera 100 mg asunaprewiru i następujące substancje pomocnicze: triglicerydy średnio łańcuchowe, glicerolu monokaprylokapyrynian, polisorbát 80 i butylowany hydroksytoluen. Otoczką kapsułki zawiera żelatynę, roztwór sorbitolu sorbitanu, glicerynę i dwutlenek tytanu.

### 2. Opis produktu

Produkt	Opis	Zawartość	Wygląd	Wielkość	Masa	Kod identyfikacyjny
Sunvepra kapsułki 100 mg	Biała do lekko żółtej, nieprzezroczysta, owalna kapsułka miękka	Roztwór klarowny	BMS 711	Średnica: oś dłuższa - 14,9 mm oś krótsza - 9,3 mm	781 mg	BMS711

## WSKAZANIA

Zmniejszenie wirerii u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C serogrupą 1 (genotypem 1) lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C serogrupą 1 (genotypem 1) z wyrównaną marskością wątroby.

### Środki ostrożności związane ze wskazaniami

- (1) Przed podaniem asunaprewiru należy potwierdzić dodatni status HCV RNA u pacjenta. Należy także potwierdzić, na podstawie rezerwy czynnościowej wątroby lub objawów klinicznych itp., że pacjent nie ma niewyrównanej marskości wątroby.
- (2) Lekarze posiadający wiedzę i doświadczenie w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby powinni zapoznać się z danymi klinicznymi i ocenić, czy danemu pacjentowi można podać asunaprewir, czy nie. (Patrz punkty „Inne środki ostrożności” i „Badania kliniczne”). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej terapią opartą na interferonie, nie ma doświadczeń klinicznych z podawaniem asunaprewiru pacjentom leczonym innymi inhibitorami proteazy w połączeniu z interferonem. W przypadku tych pacjentów, lekarz powinien rozważyć typy wcześniejszego leczenia, odpowiedź na wcześniejsze leczenie, obecność/brak mutacji warunkujących lekooporność, tolerancję u pacjentów itp.

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

U osób dorosłych dawkę 100 mg asunaprewiru podaje się doustnie, dwa razy na dobę.

Asunaprewir w skojarzeniu z daklataswirem należy podawać przez 24 tygodnie.

### Środki ostrożności związane z dawkowaniem i sposobem podawania

- (1) Podawanie asunaprewiru i daklataswiru musi rozpocząć się w tym samym czasie. Po rozpoczęciu leczenia nie zaleca się zmiany dawki. Należy unikać przerywania leczenia; jeśli przerwanie leczenia jest konieczne z powodu zdarzeń niepożądanych, należy przerwać równocześnie podawanie asunaprewiru i daklataswiru. Jeśli rozważane jest ponowne rozpoczęcie leczenia, należy uważnie rozważyć związane z tym zagrożenia i korzyści. W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia, podawanie obu leków należy rozpocząć równocześnie.
- (2) W trakcie leczenia należy monitorować wartość HCV RNA. Należy rozważyć zakończenie leczenia u pacjentów, u których doszło do potwierdzonego przełomu wirusologicznego (wzrostu HCV RNA w porównaniu z wartością nadir (najmniejsza) o ponad 1 log<sub>10</sub>).

## ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

### 1. Zachować ostrożność w czasie podawania

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek: Stężenie asunaprewiru jest podwyższone u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, którzy nie otrzymują hemodializy. (Patrz punkt „Farmakokinetyka”.)

### 2. Ważne środki ostrożności

- (1) Ponieważ asunaprewir jest podawany równocześnie z daklataswirem, zawsze należy zapoznać się z „Ostrzeżeniami”, „Przeciwwskazaniami” i „Środkami ostrożności”, w tym „Ważnymi środkami ostrożności” i „Klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi” podanymi w ulocie informacyjnej daklataswiru.

(2) Może dojść do zaburzeń czynności wątroby i zmniejszenia rezerwy czynnościowej wątroby, prowadzących do niewydolności wątroby, dlatego badania czynności wątroby należy wykonywać przynajmniej raz na 2 tygodnie przez pierwsze 12 tygodni leczenia, a następnie co 4 tygodnie. W przypadku stwierdzenia pogorszenia czynności wątroby, należy wdrożyć uważniejszą kontrolę i przedsięwziąć odpowiednie środki, na przykład przerwać leczenie. Niewydolność wątroby powiązana z żółtaczką, wodobrzuszem, encefalopatią wątrobową itp. może wystąpić z lub bez zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Z tego powodu należy uważnie monitorować pacjentów, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości należy przedsięwziąć odpowiednie środki, na przykład przerwać leczenie. (Patrz punkt „Klinicznie istotne działania niepożądane”.)

### 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Asunaprewir jest substratem CYP3A, p-glikoproteiny (P-gp) oraz polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1 i 2B1. Asunaprewir jest inhibitorem CYP2D6, OATP1B1/1B3/2B1 i P-gp i induktorem CYP3A4. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.)

**Tabela 1. Przeciwwskazania do równoczesnego stosowania (nie należy stosować asunaprewiru równocześnie z następującymi lekami.)**

Lek	Objawy kliniczne i leczenie	Mechanizm i czynniki ryzyka
Azolowe leki przeciwwgrzybicze (preparaty doustne lub podawane we wstrzyknięciu) Ketokonazol Itrakonazol Flukonazol Fosflukonazol Worykonazol Mykonazol	Może dojść do zwiększenia stężenia asunaprewiru we krwi. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.) Zwiększenie stężenia asunaprewiru może zwiększać ryzyko wystąpienia i ciężkość zdarzeń niepożądanych związanych z wątrową.	Silne lub umiarkowane hamowanie CYP3A przez te leki może hamować metabolizm asunaprewiru.
Klarytromycyna Erytromycyna		
Diltiazem Werapamil		
Leki zawierające kobicistat		
Inhibitory proteazy HIV Rytonawir Atazanawir siarczan Indinawiru siarczanu etanolan Sakwinawiru metanosulfonian Darunawiru etanolan Nelfinawiru metanosulfonian Fosamprenawir wapnia uwodniony Lopinawir/Rytonawir	Może dojść do zwiększenia stężenia asunaprewiru we krwi. Zwiększenie stężenia asunaprewiru może zwiększać ryzyko wystąpienia i ciężkość zdarzeń niepożądanych związanych z wątrową.	Hamowanie CYP3A i OATP 1B1 oraz 2B1 może hamować metabolizm asunaprewiru.
Ryfampina Ryfabutylna	Te leki mogą zmniejszać stężenie asunaprewiru we krwi i jego działanie lecznicze. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.)	Silna lub umiarkowana indukcja CYP3A pod wpływem tych leków może doprowadzić do przyspieszenia metabolizmu asunaprewiru.
Leki przeciwdrgawkowe Fenytoina Karbamazepina Fenobarbital		
Deksametazon, podawany układowo		
Modafinil		
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (z wyjątkiem rypiwiryny chlorowodorku) Efawirenz Etrawiryna Newirapina		
Bozentan uwodniony		
Produkty zawierające ziele dziurawca		
Cyklosporyna	Dystrybucja asunaprewiru do wątroby może być zmniejszona i może dojść do osłabienia działania leczniczego asunaprewiru.	Cyklosporyna może hamować OATP1B1.
Flekainid Propafenon	Należy spodziewać się, że asunaprewir zwiększy stężenie tych leków we krwi co może spowodować wystąpienia zaburzeń rytmu serca.	Hamowanie CYP2D6 przez asunaprewir może zahamować metabolizm tych substratów CYP2D6, z wąskim indeksem terapeutycznym.

**Tabela 2. Środki ostrożności dotyczące równoczesnego stosowania (Asunaprewir należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku równoczesnego podawania z następującymi lekami.)**

Lek	Objawy kliniczne i leczenie	Mechanizm i czynniki ryzyka
Dekstrometorfanu bromowodorek uwodniony	Może dojść do zwiększenia stężenia dektrometorfanu we krwi. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.) W przypadku równoczesnego podawania asunaprewiru i dektrometorfanu zalecana jest uważna kontrola, a w razie potrzeby należy rozważyć zmniejszenie dawki dektrometorfanu.	Hamowanie CYP2D6 przez asunaprewir może doprowadzić do hamowania metabolizmu dektrometorfanu.
Digoksyna	Może dojść do zwiększenia stężenia digoksyny we krwi. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.) W przypadku równoczesnego podawania asunaprewiru i digoksyny, należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy i na tej podstawie dostosować dawkę digoksyny, tak aby uzyskać pożądany efekt kliniczny.	Hamowanie P-gp przez asunaprewir może prowadzić do zwiększenia dostępności biologicznej digoksyny i/ lub hamowania eliminacji digoksyny.
Midazolam	Może dojść do zmniejszenia stężenia midazolamu we krwi. Należy zachować ostrożność. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.)	Słaba indukcja CYP3A4 pod wpływem asunaprewiru może nasilać metabolizm midazolamu.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA Rosuwastatyna Atorwastatyna Fluwastatyna Symwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna	Może dojść do zwiększenia stężenia tych leków we krwi. Należy zachować ostrożność. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.)	Hamowanie OATP1B1/1B3 przez asunaprewir może doprowadzić do hamowania wychwytu tych leków w wątrobie.
Leki zawierające etynyloestradiol Etynyloestradiol/ norgestimat itp.	Może dojść do zmniejszenia stężenia etynyloestradiolu i norelgestrominu (czynnego metabolitu norgestimatu) w osoczu. (Patrz punkt „FARMAKOKINETYKA”.)	Słaba indukcja CYP3A4 pod wpływem asunaprewiru może przyspieszać metabolizm etynyloestradiolu. Mechanizm interakcji z norgestimatem jest nieznan.

#### 4. Działania niepożądane

W badaniach klinicznych wykonanych w Japonii dotyczących terapii skojarzonej asunaprewirem i daklataswirem, działania niepożądane zgłoszono u 241 (60,9%) wśród 396 pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zwiększenie aktywności AIAT (GPT) u 69 pacjentów (17,4%), zwiększenie aktywności AspAT (GOT) u 57 pacjentów (14,4%), ból głowy u 45 pacjentów (11,4%) i gorączka u 40 pacjentów (10,1%). (W momencie rejestracji dodatkowego wskazania).

Poniżej opisano działania niepożądane obserwowane w czasie skojarzonego podawania asunaprewiru i daklataswiru.

#### Klinicznie istotne działania niepożądane

- Zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby:** Zwiększenie aktywności AIAT (GPT) 8,6%\*, zwiększenie aktywności AspAT (GOT) 5,6%\*, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi 0,5%\*\* w efekcie może wystąpić wydłużenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia albumin w przebiegu niewydolności wątroby z towarzyszącą żółtaczką, wodobrzuszem, encefalopatią wątrobową. Badania czynności wątroby należy wykonywać przynajmniej raz na 2 tygodnie przez pierwszych 12 tygodni leczenia, a następnie co 4 tygodnie. W przypadku stwierdzenia pogorszenia czynności wątroby, należy wdrożyć uważniejszą kontrolę i przedsięwziąć odpowiednie środki, na przykład przerwać leczenie. W przypadku stwierdzenia klinicznie istotnego zwiększenia aktywności AIAT do wartości  $\geq 10 \times$  górna granica normy (GGN), leczenie należy niezwłocznie przerwać i nie rozpoczynać go ponownie. (Patrz punkt „Ważne środki ostrożności”.)  
\*:  $> 5 \times$  górna granica normy (GGN); \*\*:  $> 2,5 \times$  górna granica normy (GGN)
- Rumień wielopostaciowy** (Częstość nieznaną): Może wystąpić rumień wielopostaciowy. Pacjentów należy uważnie monitorować. W przypadku stwierdzenia objawów rumienia wielopostaciowego należy przedsięwziąć odpowiednie działania, na przykład przerwać leczenie asunaprewirem.
- Małopłytkowość** (Częstość nieznaną): Może wystąpić małopłytkowość. Pacjentów należy uważnie monitorować i regularnie wykonywać badania. W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek nieprawidłowości należy przedsięwziąć odpowiednie działania, na przykład przerwać leczenie asunaprewirem.
- Śródmiąższowe zapalenie płuc** (Częstość nieznaną): Może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc. W przypadku stwierdzenia kaszlu, duszności, gorączki lub nietypowych szmerów oddechowych (trzeszczenia) itp., należy wykonać badania, w tym RTG klatki piersiowej, tomografię komputerową klatki piersiowej, lub badanie markerów w surowicy. Jeśli podejrzewa się wystąpienie śródmiąższowego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie asunaprewiru i przedsięwziąć odpowiednie działania.

#### Inne działania niepożądane

W przypadku stwierdzenia któregoś z następujących zdarzeń niepożądanych należy przedsięwziąć odpowiednie środki.

Klasyfikacja	Częstość występowania	
	5% i częściej lub nieznaną	Rzadziej niż 5%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, tysienie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia (7,1%)	Niedokrwistość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka (10,1%), uczucie rozbicia (6,1%)	Zmęczenie, dreszcze
Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne	Ból głowy (11,4%)	Bezsennosc
Zaburzenia układu pokarmowego	Biegunka (5,8%), nudności (5,6%)	Nudności, zmniejszony apetyt, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności AIAT (GPT) (17,4%), zwiększenie aktywności AspAT (GOT) (14,4%), zapalenie pęcherzyka żółciowego	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności $\gamma$ -GTP, zwiększenie aktywności ALP we krwi

Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów, sztywność układu mięśniowo-szkieletowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosogardzieli, ból jamy ustnej i gardła
Inne		Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia albumin we krwi, zmniejszenie stężenia fosforu we krwi

Częstość występowania obliczono na podstawie wyników z badań klinicznych przeprowadzonych w Japonii dotyczących leczenia skojarzonego asunaprewirem i daklataswirem. Działaniem niepożądanym, które zgłaszano spontanicznie, przypisywano nieznaną częstość występowania.

#### 5. Stosowanie w czasie ciąży, porodu lub laktacji

- Ponieważ asunaprewir jest stosowany w skojarzeniu z daklataswirem, asunaprewir nie może być stosowany przez kobiety w ciąży ani kobiety podejrzewające, że mogą być w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono przypadki śmierci zarodków i płodów oraz działanie teratogenne w wyniku stosowania daklataswiru.
- W badaniach na zwierzętach (myszy, szczury i króliki) stwierdzono, że asunaprewir zmniejszał pourodzeniową masę ciała i zmniejszał żywotność noworodków szczurów w przypadku ekspozycji na dawkę 193-krotnie przekraczającą dawkę zalecaną dla ludzi (AUC). Nie stwierdzono toksyczności rozwojowej u szczurów w przypadku ekspozycji na dawkę 76-krotnie przekraczającą dawkę zalecaną dla ludzi (AUC).<sup>1)</sup>
- Matki karmiące piersią nie powinny otrzymywać asunaprewiru. Jeśli lekarz uzna, że leczenie asunaprewirem jest niezbędne, kobieta powinna przerwać karmienie piersią na czas leczenia. Badania na zwierzętach (u szczurów) wykazały, że asunaprewir jest wydzielany z mlekiem matki.<sup>2)</sup>

#### 6. Stosowanie w dzieci i młodzieży

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania asunaprewiru u niemowląt z niską urodzeniową masą ciała, noworodków, niemowląt karmionych piersią, niemowląt i dzieci. Brak doświadczenia klinicznego w tych grupach.

#### 7. Przedawkowanie

Nie ma znanego antidotum na przedawkowanie asunaprewiru. Leczenie przedawkowania asunaprewiru powinno obejmować ogólne postępowanie objawowe obejmujące monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na to, że asunaprewir w dużym stopniu wiąże się z białkami i ma wysoką masę cząsteczkową jest mało prawdopodobne, aby dializa w istotnym stopniu zmniejszyła stężenie asunaprewiru w osoczu.

#### 8. Środki ostrożności dotyczące stosowania

Środki ostrożności dotyczące wydawania: W przypadku opakowań blistrów (PTP) należy poinstruować pacjenta, aby przed zażyciem leku wyjął go z opakowania. W przypadku poknięcia opakowania blistrowego, jego ostre krawędzie mogą przedziurawić błonę śluzową przełyku, prowadząc do wystąpienia poważnych powikłań, takich jak zapalenie śródpiersia.

#### 9. Inne środki ostrożności

Nie ustalono skuteczności leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C genotyp 1a z zastosowaniem skojarzonego podawania asunaprewiru i daklataswiru. Poza Japonią przeprowadzono badanie leczenia skojarzonego asunaprewirem i daklataswirem, stosowanego przez 24 tygodnie u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1 (1a i 1b), którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie peginterferonem alfa z rybawiryną. Odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 24 tygodni po leczeniu wyniósł 36,4% (4/11) u pacjentów z genotypem 1, w tym u 22,2% (2/9) pacjentów z genotypem 1a.<sup>3)</sup>

#### FARMAKOKINETYKA

##### 1. Stężenie w osoczu i parametry farmakokinetyczne

(1) **Podanie jednorazowe (wyniki uzyskane u pacjentów japońskich)**<sup>4)</sup>  
Zdrowym mężczyznom podano jednorazowo, rosnące dawki asunaprewiru (200, 400, 600, 900 i 1200 mg), doustnie, na czczo. Niżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne.

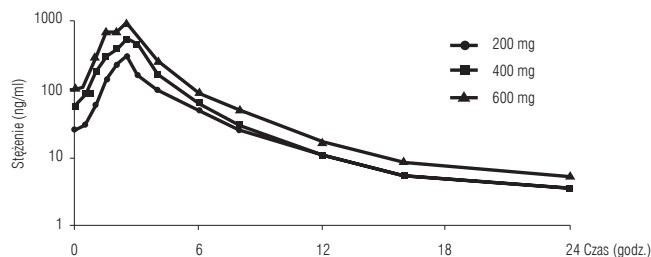
**Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne po jednorazowym podaniu asunaprewiru**

Parametr PK	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)	600 mg (N=6)	900 mg (N=6)	1200 mg (N=6)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)*</b>	68,3 (81)	811,5 (47)	448,3 (153)	703,6 (110)	727,7 (147)
<b>AUC (ng*godz/ml)*</b>	570,6 (67)	2492,3 (43)	1870,7 (102)	2793,5 (89)	2726,0 (137)
<b>CLT/F (L/godz.)*</b>	350,5 (67)	160,5 (78)	320,7 (58)	322,2 (90)	440,2 (147)
<b>T<sub>max</sub> (godz.)**</b>	4,00 (4,0-6,0)	3,50 (3,0-4,0)	4,00 (2,5-4,0)	4,00 (3,0-6,0)	2,75 (1,5-4,0)
<b>T<sub>1/2</sub> (godz.)***</b>	19,64 (8,01)	15,43 (2,19)	17,13 (3,00)	21,16(11,57)	15,68 (7,75)

\*: Średnia geometryczna (CV%), \*\*: Mediana (Min, Maks), \*\*\*: Średnia (SD); CLT/F: klirens doustny

##### (2) Podanie wielokrotne (wyniki uzyskane u pacjentów japońskich)

<sup>4)</sup> Zdrowym mężczyznom podawano wielokrotnie, rosnące dawki asunaprewiru 200, 400 i 600 mg<sup>s</sup> doustnie, dwa razy na dobę, przez 14 dni, na czczo. W większości wypadków stan stacjonarny uzyskiwano do piątego dnia, a wskaźnik kumulacji dla AUC (TAU) wyniósł od 1,79 do 2,38.



**Rycina 1. Wykres stężenia w osoczu w zależności od czasu w 14. dniu podawania**

**Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podaniu asunaprewiru**

Parametr PK	200 mg (N=6)		400 mg (N=6)		600 mg (N=6)	
	Dzień 1	Dzień 14	Dzień 1	Dzień 14	Dzień 1	Dzień 14
C <sub>max</sub> (ng/ml)*	123,0	310,2	139,2	624,9	277,3	889,0
	(34)	(65)	(69)	(63)	(46)	(62)
AUC(TAU) (ng•godz./ml)*	450,1	804,1	569,3	1357,0	1028,4	2229,6
	(24)	(34)	(60)	(52)	(41)	(54)
C <sub>min</sub> (ng/ml)*	12,0	10,1	12,0	9,4	19,4	14,9
	(39)	(47)	(46)	(56)	(30)	(49)
T <sub>max</sub> (godz.)**	2,50	2,50	2,75	2,25	3,00	2,50
	(2,5-3,0)	(2,0-4,0)	(2,0-4,0)	(1,5-3,0)	(2,5-4,0)	(1,5-3,0)

\*: Średnia geometryczna (CV%), \*\*: Mediana (Min, Maks)

**(3) Interakcje z pokarmem (wyniki uzyskane pacjentów spoza Japonii) <sup>5)</sup>**

U zdrowych osobników podawanie 100 mg asunaprewiru w postaci kapsułki miękkiej z posiłkiem wysokotłuszczowym (951 kcal, tłuszcz 54,7g) prowadziło do zwiększenia szybkości wchłaniania w porównaniu ze stanem na czczo, ale nie miało to klinicznie istotnego wpływu na ogólną dostępność biologiczną asunaprewiru, powodując zwiększenie C<sub>max</sub> i AUC o odpowiednio 34% i 20%. T<sub>max</sub> asunaprewiru podawanego z pokarmem występowało około 1,5 godziny po podaniu leku, w porównaniu z około 2,5 godzinami po podaniu leku na czczo.

**(4) Biodostępność preparatu (wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii) <sup>6)</sup>**

Oceniono biodostępność kapsułki miękkiej (kapsułki miękkiej 100 mg podawanej na czczo) w porównaniu z tabletką (tabletką 200 mg podawaną w trakcie standardowego posiłku). Stosunek średnich geometrycznych (kapsułka miękka/tabletka) dla AUC i C<sub>max</sub> był równy odpowiednio 2,227 i 4,087, a biodostępność kapsułki miękkiej była wyższa od biodostępności tabletki.

**2. Dystrybucja (wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii) <sup>7)</sup>**

Stopień wiązania asunaprewiru z białkami osocza u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C był wyższy od 99% i był niezależny od dawki w badanym zakresie dawek (200 do 600<sup>s</sup> mg podawane dwa razy na dobę). Po podaniu dożylnym 100 μg [<sup>14</sup>C]- asunaprewiru zdrowym osobnikom, szacunkowa objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 194 l.

**3. Metabolizm / Wydalanie (in vitro i wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii) <sup>8)9)</sup>**

Badania *in vitro* wykazały, że asunaprewir podlega metabolizmowi tlenowemu głównie przy udziale CYP3A i jest substratem OATP 1B1 i 2B1. Po jednorazowym podaniu doustnym znakowanego [<sup>14</sup>C]-asunaprewiru zdrowym ochotnikom, 84% promieniotwórczości odzyskano w kale (głównie w postaci metabolitów, 7,5% w postaci niezmiennego leku), a poniżej 1% odzyskano w moczu (głównie w postaci metabolitów). Niezmieniony asunaprewir stanowił większość promieniotwórczości w ludzkim osoczu. W ludzkim osoczu wykryto niewielkie ilości metabolitów (poniżej 10% całkowitej ekspozycji na asunaprewir i jego metabolity po wielokrotnym podaniu asunaprewiru).

**4. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii) <sup>10)</sup>**

Farmakokinetykę asunaprewiru badano u pacjentów niezakażonych HCV z łagodnymi (klasa Child-Pugh A), umiarkowanymi (klasa Child-Pugh B) i ciężkimi (klasa Child-Pugh C) zaburzeniami czynności wątroby i porównano z farmakokinetyką u osób bez zaburzeń czynności wątroby. Pacjenci otrzymywali 200 mg asunaprewiru dwa razy na dobę przez 7 dni. Łagodne zaburzenia czynności wątroby miały minimalny wpływ na farmakokinetykę asunaprewiru. Ekspozycja na asunaprewir w stanie stacjonarnym (C<sub>max</sub> i AUC) była istotnie wyższa u osób z umiarkowanymi (odpowiednio 5,0- i 9,8-krotnie) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio 22,9-krotnie i 32,1-krotnie) w porównaniu z osobami bez zaburzeń czynności wątroby.

**5. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii) <sup>11)12)</sup>**

Pacjentom niezakażonym HCV ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) poddawanych hemodializom oraz osobom z prawidłową czynnością nerek (CLcr: powyżej 90 ml/min) podawano asunaprewir w kapsułkach miękkich, w dawce 100 mg dwa razy na dobę, przez 7 dni. AUC asunaprewiru było o 10,1% mniejsze, a C<sub>max</sub> o 28,6% większe u pacjentów z ESRD w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Właściwości farmakokinetyczne asunaprewiru badano u osób niezakażonych HCV z prawidłową czynnością nerek i u osób z zaburzeniami czynności nerek po podaniu produktu złożonego asunaprewir/daklataswir/beklabuwir w postaci tabletki (Tabela 3).

AUC było 2-krotnie większe u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niepoddawanych hemodializom w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Osoby z ESRD miały o 11% mniejsze C<sub>max</sub> asunaprewiru i o 16% mniejsze AUC wkrótce po hemodializie.

**Tabela 5. Wpływ zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne asunaprewiru**

Zaburzenie czynności nerek (CLcr: ml/min)	Łagodne (60 do <90) <sup>a)(c)</sup> N=8	Umiarkowane (30 do <60) <sup>a)(c)</sup> N=8	Ciężkie (<30, niepoddawani hemodializom) <sup>a)(c)</sup> N=8	ESRD (poddawani hemodializom)	
				Wkrótce po hemodializie <sup>a)(d)</sup> N=8	2 dni po hemodializie <sup>b)(d)</sup> N=8
Stosunek średnich geometrycznych C <sub>max</sub> w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (90% CI)	1,29 (0,98, 1,69)	1,65 (1,26, 2,17)	1,88 (1,43, 2,47)	0,89 (0,45, 1,73)	0,50 (0,26, 0,98)
Stosunek średnich geometrycznych AUC w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (90% CI)	1,33 (1,11, 1,59)	1,76 (1,47, 2,11)	2,03 (1,69, 2,43)	0,84 (0,52, 1,35)	0,67 (0,42, 1,08)

- Uczestnicy badania otrzymywali lek złożony asunaprewir 200 mg / daklataswir 30 mg / beklabuwir 75 mg w postaci tabletki oraz beklabuwir 75 mg w postaci tabletki dwa razy na dobę. Parametry farmakokinetyczne oceniano w dniu 10.
- Uczestnicy badania otrzymywali lek złożony asunaprewir 200 mg / daklataswir 30 mg / beklabuwir 75 mg w postaci tabletki oraz beklabuwir 75 mg w postaci tabletki dwa razy na dobę. Parametry farmakokinetyczne oceniano w dniu 12.
- Przewidywane wartości parametrów farmakokinetycznych dla ASV z analizy regresji CrCl przy założeniu prawidłowej czynności nerek (N=8), łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek z wykluczeniem grupy ESRD.
- Stosunek średnich geometrycznych dla osób z ESRD poddawanych hemodializom w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (N=8).

**6. Pacjenci z HCV (wyniki uzyskane u pacjentów japońskich) <sup>13)</sup>**

Leczenie skojarzone obejmujące asunaprewir kapsułką miękką (100 mg dwa razy na dobę) i daklataswir tabletką (60 mg raz na dobę) stosowano przez 24 tygodnie u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Asunaprewir wchłaniał się szybko po podaniu, a w dniu 14 średni T<sub>max</sub> był równy 1,99 godzin. C<sub>max</sub> było równe 647,2 ng/ml, a AUC było równe 2155 ng•h/ml.

**7. Interakcje**

**(1) Badania in vitro**

CYP3A uczestniczy w eliminacji asunaprewiru. Z tego powodu środki powodujące umiarkowaną lub silną indukcję CYP3A mogą zmniejszać stężenie asunaprewiru w osoczu, a umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A mogą zwiększać stężenie asunaprewiru w osoczu. Asunaprewir jest także substratem P-gp. OATP1B1 i OATP2B1 uczestniczą w dystrybucji asunaprewiru w wątrobie. Z tego powodu silne inhibitory transportu odbywającego się przy udziale OATP mogą zwiększać stężenie asunaprewiru w osoczu i mogą osłabiać jego działanie lecznicze, zmniejszając dystrybucję leku do wątroby. Asunaprewir jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6 (IC<sub>50</sub> = 5,7 μmol/l), słabym inhibitorem transportu odbywającego się przy udziale OATP 1B1/1B3/2B1 (IC<sub>50</sub> = 0,3 - 3,0 μmol/l) i P-gp (IC<sub>50</sub> = 50,6 μmol/l) oraz słabo indukuje CYP3A. Asunaprewir, *in vitro*, nie hamuje CYP1A2, CYP2C9 ani CYP2C19 (IC<sub>50</sub> > 40 μmol/l). *In vitro* asunaprewir jest słabym inhibitorem OAT1 i OAT3 oraz OCT1 (IC<sub>50</sub> = 11,8 - 77,6 μmol/l).

**(2) Badania kliniczne (wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii)**

**Tabela 6. Wpływ równocześnie podawanych leków na farmakokinetykę asunaprewiru**

Lek podawany równocześnie i jego dawka	Dawka asunaprewiru	Liczba pacjentów	Stosunek każdego parametru farmakokinetycznego asunaprewiru leczenia skojarzonego/brak leczenia skojarzonego (90% C.I.)	
			AUC	C <sub>max</sub>
Daklataswir <sup>14)</sup> 30 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę <sup>a</sup>	26	0,87 (0,73, 1,04) <sup>b</sup>	0,58 (0,45, 0,76) <sup>b</sup>
Escitalopram <sup>15)</sup> 10 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	16	0,92 (0,76, 1,12)	0,87 (0,65, 1,18)
Ketokonazol <sup>16)</sup> 200 mg dwa razy na dobę	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	19	9,65 (8,64, 10,77)	6,92 (5,92, 8,09)
Sertralina <sup>15)</sup> 50 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	18	0,88 (0,70, 1,11)	0,94 (0,70, 1,28)
Rytonawir <sup>17)</sup> 100 mg dawka pojedyncza	10 mg dawka pojedyncza, na czczo <sup>d</sup>	6	4,81 (4,01, 5,77)	5,22 (2,83, 9,61)
Ryfampina <sup>18)</sup> 600 mg dawka pojedyncza	200 mg dawka pojedyncza, na czczo <sup>c</sup>	20	14,81 (11,22, 19,53)	21,11 (14,27, 31,24)
Ryfampina <sup>18)</sup> 600 mg raz na dobę	600 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	20	0,79 (0,56, 1,09)	0,95 (0,60, 1,50)

a: Kapsułka twarda; b: Wyniki są normalizowane na dawkę 600 mg; c: Tabletki; d: Zawiesina

**Tabela 7. Wpływ asunaprewiru na farmakokinetykę równocześnie podawanych leków**

Lek podawany równocześnie i jego dawka	Dawka asunaprewiru	Liczba pacjentów	Stosunek każdego parametru farmakokinetycznego równocześnie podawanego leku leczenia skojarzonego/brak leczenia skojarzonego (90% C.I.)	
			AUC	C <sub>max</sub>
Daklataswir <sup>14)</sup> 30 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę <sup>a</sup>	26	1,20 (1,11, 1,30) <sup>b</sup>	1,07 (0,97, 1,18) <sup>b</sup>
Escitalopram <sup>15)</sup> 10 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	16	0,95 (0,91, 0,98)	0,97 (0,92, 1,02)
Omeprazol <sup>19)</sup> 40 mg dawka pojedyncza	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	18	0,80 (0,69, 0,94) <sup>d</sup>	0,96 (0,79, 1,16)
Kofeina <sup>19)</sup> 200 mg dawka pojedyncza	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	19	0,96 (0,89, 1,04)	0,95 (0,91, 1,00)
Doustny środek antykoncepcyjny <sup>20)</sup> Etynylu estradiol 0,035 mg raz na dobę + norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę	600 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	17	Etynylu estradiol 0,72 (0,67, 0,78) Norelgestromina 0,66 (0,62, 0,70)	Etynylu estradiol 0,75 (0,67, 0,85) Norelgestromina 0,71 (0,65, 0,77)
Doustny środek antykoncepcyjny <sup>21)</sup> Etynyloestradiol 0,030 mg raz na dobę noretyndronu octan 1,5 mg raz na dobę Daklataswir 60 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	36	Etynyloestradiol: 0,86 (0,83, 0,89)	Etynyloestradiol 0,93 (0,86, 0,99)
		37	Noretyndron: 1,02 (0,94, 1,11)	Noretyndron: 0,93 (0,85, 1,01)
Digoksyna <sup>22)</sup> 0,5 mg dawka pojedyncza	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	16	1,30 (1,21, 1,40)	1,09 (0,97, 1,22)
Digoksyna <sup>23)</sup> 0,25 mg dawka pojedyncza Daklataswir 60 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	16	1,29 (1,20, 1,39)	1,77 (1,50, 2,07)
Sertralina <sup>15)</sup> 50 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	18	0,79 (0,67, 0,94)	0,81 (0,67, 0,97)
Dekstrometorfan <sup>19)</sup> 30 mg dawka pojedyncza	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	17	3,94 (3,09, 5,03) <sup>e</sup>	2,72 (2,10, 3,53)
Midazolam <sup>19)24)</sup> 5 mg dawka pojedyncza	600 mg dwa razy na dobę <sup>a</sup>	18	0,56 (0,50, 0,64)	0,66 (0,57, 0,77)
	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	19	0,71 (0,67, 0,75)	0,79 (0,73, 0,87)
Metadon <sup>25)</sup> 40-120 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę	15	0,94 (0,84, 1,05)	1,00 (0,89, 1,12)
Losartan <sup>19)</sup> 25 mg dawka pojedyncza	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	18	0,89 (0,81, 0,98)	1,63 (1,35, 1,97)
Rosuwasatyna <sup>26)</sup> 10 mg dawka pojedyncza	200 mg dwa razy na dobę <sup>c</sup>	20	1,41 (1,26, 1,57)	1,95 (1,47, 2,58)

a: Kapsułka twarda; b: Wyniki są normalizowane na dawkę 600 mg; c: Tabletki; d: N=15; e: N=16

## Wpływ na EKG (wyniki uzyskane u pacjentów spoza Japonii)<sup>27)</sup>

Wpływ asunaprewiru na odstęp QTc oceniano w badaniu QT z dodatnią kontrolą i kontrolą placebo, przeprowadzonym z udziałem zdrowych osób. Dawka 300 mg<sup>3)</sup> asunaprewiru w postaci kapsułki miękkiej, podawana dwa razy na dobę nie miała statystycznie istotnego wpływu na zmianę odstępu QTc (stosując korektę Fridericia) skorygowaną wobec placebo. Nie stwierdzono istotnej zależności między stężeniem asunaprewiru w osoczu a zmianą odstępu QTc.

<sup>3)</sup> Zarejestrowana dawka asunaprewiru w postaci kapsułki to 100 mg dwa razy na dobę.

## BADANIA KLINICZNE

### Japońskie badanie fazy 3

1. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii opartej na interferonie (INF) lub nietolerujący takiej terapii oraz pacjenci wcześniej nieodpowiadający na taką terapię (AI447026)<sup>29)</sup>. Badanie fazy 3 terapii skojarzonej asunaprewirem i daklataswirem, stosowanej przez 24 tygodnie, przeprowadzono u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, genotypu 1b, którzy niekwalifikowali się do leczenia interferonem (z rybawiryną lub bez) lub nietolerowali takiej terapii (w dalszej części nazywani pacjentami niekwalifikującymi się do terapii opartej na INF wcześniej nieleczeni lub nietolerującymi takiej terapii) lub pacjenci nieodpowiadający na terapię interferonem z rybawiryną (w dalszej części nazywani pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie). Odsetek pacjentów, którzy mieli HCV RNA poniżej dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) 24 tygodnie po leczeniu (SVR24) wynosił 84,7% (188/222) dla wszystkich pacjentów, 87,4% (118/135) dla wcześniej nieleczonych pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na INF lub nietolerujących takiej terapii i 80,5% (70/87) dla pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie. W całej populacji odsetek SVR24 wynosił 84,0% (168/200) u pacjentów bez marskości wątroby i 90,9% (20/22) u pacjentów z marskością wątroby.

Tabela 8. Wskaźniki SVR24 (AI447026)

	Pacjenci wcześniej nieleczeni niekwalifikujący się do terapii opartej na INF lub nietolerujący takiej terapii <sup>a)</sup>	Pacjenci nieodpowiadający na wcześniejsze leczenie	Wszyscy
Wszyscy pacjenci	87,4% (118/135)	80,5% (70/87)	84,7% (188/222)
nieodpowiadający na leczenie	-	81,3% (39/48)	-
częściowo odpowiadający na leczenie	-	77,8% (28/36)	-
Marskość wątroby <sup>b)</sup>			
Brak	87,1% (108/124)	78,9% (60/76)	84,0% (168/200)
Obecna	90,9% (10/11)	90,9% (10/11)	90,9% (20/22)
Wiek			
<65 lat	83,6% (61/73)	78,3% (47/60)	81,2% (108/133)
≥65 lat	91,9% (57/62)	85,2% (23/27)	89,9% (80/89)

a) Pacjenci, którzy nie mogli stosować terapii opartej na INF z powodu niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości, depresji i innych powikłań lub zaawansowanego wieku/pacjenci, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu działania niepożądanego INF lub rybawiryny.

b) Pacjenci z marskością wątroby potwierdzoną w biopsji wątroby lub laparoskopii (bez względu na czas wykonania) lub rozpoznaną na podstawie badania czynności wątroby na podstawie oznaczenia gammaglobulin, hialuronianu i płytek, jak opisali Ikeda i WSP<sup>29)</sup> jeśli nie została potwierdzona w biopsji wątroby lub laparoskopii.

2. Pacjenci kwalifikujący się do terapii opartej na INF i pacjenci, u których wcześniej doszło do nawrotu choroby (AI447031)<sup>30)</sup>

W tym badaniu porównawczym fazy 3, prowadzonym z zastosowaniem metody otwartej próby, wcześniej nieleczeni pacjenci mogli kwalifikować się do terapii opartej na INF z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, genotypu 1b, otrzymywali leczenie skojarzone asunaprewirem i daklataswirem lub leczenie skojarzone telaprewirem, peginterferonem alfa-2b i rybawiryną przez 24 tygodnie. Wskaźniki SVR12 (HCV RNA poniżej LLOQ TD lub TND 12 tygodni po leczeniu) w grupie daklataswir + asunaprewir i w grupie telaprewir + peginterferon + rybawiryna wynosiły odpowiednio 89,1% (106/119, 95% CI: 83,5% - 94,7%) i 62,2% (69/111, 95% CI: 53,1% - 71,2%).

Także w tym badaniu pacjenci, u których wcześniej doszło do nawrotu wirusologicznego po zastosowaniu terapii zawierającej INF w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, mieli otrzymywać leczenie skojarzone asunaprewirem i daklataswirem przez 24 tygodnie. Wskaźnik SVR12 dla pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby, był równy 95,5% (21/22).

Tabela 9. Wskaźniki SVR dla pacjentów, którzy otrzymywali daklataswir i asunaprewir (AI447031)

	Pacjenci wcześniej nieleczeni kwalifikujący się do leczenia INF	Pacjent, u którego doszło do nawrotu choroby	Wszyscy
SVR12	89,1% (106/119)	95,5% (21/22)	90,1% (127/141)
SVR24	86,6% (103/119)	90,9% (20/22)	87,2% (123/141)

Tabela 10. Wskaźniki SVR24 w zależności od obecności i braku wyjściowych polimorfizmów<sup>a)</sup>

	AI447026 <sup>b)</sup>		AI447031 <sup>c)</sup>		Wszyscy
	Pacjenci wcześniej nieleczeni niekwalifikujący się do terapii opartej na INF lub pacjenci nietolerujący takiej terapii	Pacjenci nieodpowiadający na wcześniejsze leczenie	Pacjenci wcześniej nieleczeni kwalifikujący się do leczenia INF	Pacjent, u którego doszło do nawrotu choroby	
Brak Y93H	95,3% (102/107)	85,7% (66/77)	97,9% (93/95)	93,8% (15/16)	93,6% (276/295)
Obecna Y93H	47,6% (10/21)	33,3% (3/9)	17,6% (3/17)	100% (1/1)	35,4% (17/48)
Brak L31M/V	88,1% (111/126)	85,0% (68/80)	86,0% (92/107)	100% (16/16)	87,2% (287/329)
Obecna L31M/V <sup>d)</sup>	50,0% (1/2)	16,7% (1/6)	80,0% (4/5)	0% (0/1)	42,9% (6/14)

a) Metoda sekwencjonowania: Bezpośrednie sekwencjonowanie z użyciem analizatora DNA ABI 3730XL

b) SVR24 u 214 pacjentów z wyjściowo dostępną amplifikacją w regionie NS5A.

c) SVR24 u 129 pacjentów z wyjściowo dostępną amplifikacją w regionie NS5A.

d) L31 M/V wykryto w AI447026 i L31M w AI447031.

## FARMAKOLOGIA

### 1. Mechanizm działania<sup>31)32)</sup>

Asunaprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3/4A. Proteaza NS3/4A jest odpowiedzialna za przetwarzanie poliproteiny HCV w dojrzałe białka wirusowe niezbędne do replikacji wirusa.

### 2. Działania przeciwwirusowe<sup>31)32)33)34)</sup>

W oznaczeniach biochemicznych asunaprewir jest najbardziej aktywny w stosunku do kompleksów proteazy NS3/4A reprezentujących genotypy 1 (genotyp 1a IC<sub>50</sub> [stężenie hamujące o 50%] = 0,7 do 1,8 nmol/l; genotyp 1b IC<sub>50</sub> = 0,3 nmol/l) i wykazuje zmniejszoną aktywność wobec genotypu 2 (genotyp 2a IC<sub>50</sub> = 15 nmol/l; genotyp 2b IC<sub>50</sub> = 78 nmol/l). W oznaczeniach replikonu HCV asunaprewir hamował replikację genotypów HCV 1a, 1b i 2a w stężeniu efektywnym (50% zmniejszenie, EC<sub>50</sub>) równym odpowiednio 4, 1,2 i 230 nmol/l. Asunaprewir wykazywał addytywne i/lub synergistyczne interakcje z daklataswirem, interferonem alfa i rybawiryną w badaniach skojarzeń 2 i 3 leków, przy użyciu układu replikonu HCV.

### 3. Lekooporność<sup>35)</sup>

U pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR24 w badaniach klinicznych terapii skojarzonej asunaprewirem i daklataswirem, pojawiające się substytucje oporności na daklataswir (substytucje NS5A-Y93H i/lub lekooporności L31) zazwyczaj wykrywano razem z substytucjami oporności na asunaprewir (odmiany NS3-D168) w momencie wystąpienia niepowodzenia leczenia.

Selekcja lekoopornych na asunaprewir komórek replikonu HCV doprowadziła do identyfikacji i scharakteryzowania substytucji aminokwasów, które odpowiadają za lekooporność na asunaprewir. Analiza genotypowa domeny proteazy HS3 w przelomowych replikonach genotypu 1b ujawniła obecność substytucji w obrębie reszty miejsca aktywnego D168 (D168A/G/H/V/Y). Wartości EC<sub>50</sub> dla rekombinowanych replikonów genotypu 1b z tymi substytucjami były 16- do 280-krotnie wyższe od wartości dla typu dzikiego.

### 4. Oporność krzyżowa<sup>31)36)</sup>

Replikony HCV mające substytucje związane z opornością na asunaprewir pozostały w pełni wrażliwe na inne bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe o innych mechanizmach działania, takie jak inhibitor HCV NS5A. Wykazano, że substytucje aminokwasu w NS3 w pozycji V36 i T54, które pojawiły się u osób leczonych telaprewirem, którzy nie osiągnęli SVR, mają minimalny wpływ na aktywność asunaprewiru wobec HCV. Przeciwnie, substytucje aminokwasu w NS3 w pozycjach R155K, V36M+R155K i A156T/V, które pojawiły się u osób leczonych telaprewirem, którzy nie osiągnęli SVR, prowadziły do zmniejszenia wrażliwości na asunaprewir (zmniejszenie 6- do 55-krotnie). Kluczowe substytucje związane z lekoopornością na simeprewir wykryto w NS3 w pozycjach F43, Q80, R155, A156 i D168. Wartości EC<sub>50</sub> dla ASV były 2- do 26-krotnie niższe niż uzyskane dla simeprewiru wobec replikonów HCV z tymi substytucjami.

## FIZYKOCHEMIA

Nazwa niezarejestrowana: Asunaprewir

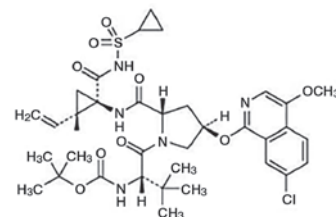
Nazwa chemiczna: tert-Butylo{(2S)-1-[(2S,4R)-4-({7-chloro-4-metoksyzochinolin-1-yl)oksy)-2-({(1R,2S)-1-[(cyklopropanosulfonylo)karbamioilo]-2-etylenocyklopropylo} karbamioilo)pirolidyn-1-yl)-3,3-dimetylo-1-oksobutan-2-yl)oksy)karbaminiowy

Wzór cząsteczkowy: C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>9</sub>S

Masa cząsteczkowa: 748,29

Wzór strukturalny:

Opis: Asunaprewir jest białym lub białym proszkiem. Jest dobrze rozpuszczalny w acetonitrylu i dimetylosulfotlenku, słabo rozpuszczalny w etanolu (99,5), a praktycznie nierozpuszczalny w wodzie.



## WARUNKI REJESTRACJI

Opracować i wdrożyć odpowiedni plan zarządzania ryzykiem (RPM).

## OPAKOWANIE

Sunvepra kapsułki 100 mg: 28 kapsulek (14 kapsulek x 2) PTP

## BIBLIOGRAFIA I PROŚBY O LITERATURĘ NALEŻY KIEROWAĆ DO

### 1. Bibliografia

- 1) *Materiał wewnętrzny: DN11186*
- 2) Dystrybucja tkankowa promieniotwórczości u ciężarnych samic szczurów
- 3) Lok AS i wsp. N Engl J Med 2012;366(3): 216-224.
- 4) *Materiał wewnętrzny: AI447005*
- 5) *Materiał wewnętrzny: AI447043*
- 6) *Materiał wewnętrzny: AI447024*
- 7) *Materiał wewnętrzny: AI447004*
- 8) *Materiał wewnętrzny: Niekliniczne badanie farmakokinetyki i metabolizmu*
- 9) *Materiał wewnętrzny: AI447010*
- 10) *Materiał wewnętrzny: AI447012*
- 11) *Materiał wewnętrzny: AI447033*
- 12) *Materiał wewnętrzny: AI443110*
- 13) *Materiał wewnętrzny: AI447026*
- 14) *Materiał wewnętrzny: AI447009*
- 15) *Materiał wewnętrzny: AI447032*
- 16) *Materiał wewnętrzny: AI447014*
- 17) *Materiał wewnętrzny: rytonawir*
- 18) *Materiał wewnętrzny: AI447018*
- 19) *Materiał wewnętrzny: AI447020*
- 20) *Materiał wewnętrzny: AI447019*
- 21) *Materiał wewnętrzny: AI447039*
- 22) *Materiał wewnętrzny: AI447021*
- 23) *Materiał wewnętrzny: AI447040*
- 24) *Materiał wewnętrzny: AI447007*
- 25) *Materiał wewnętrzny: AI447038*
- 26) *Materiał wewnętrzny: AI447015*
- 27) *Materiał wewnętrzny: AI447025*
- 28) Kumada H i wsp. Hepatology 2014;59(6): 2083-2091.
- 29) Ikeda K i wsp. Hepatology Research, 2000;18(3): 252-266.
- 30) *Materiał wewnętrzny: AI447031*
- 31) *Materiał wewnętrzny: In vitro analysis of the mode of action of the HCV NS3 protease inhibitor BMS-650032.*
- 32) McPhee F i wsp. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(10):5387-5396.
- 33) *Materiał wewnętrzny: In vitro skuteczność inhibitora proteazy HCV NS3, BMS-650032.*
- 34) *Materiał wewnętrzny: Skojarzenie BMS-650032 z rybawiryną.*
- 35) McPhee F i wsp. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(7): 3670-3681.
- 36) *Materiał wewnętrzny: In vitro działanie przeciwwirusowe inhibitora proteazy NS wirusa zapalenia wątroby typu C, asunaprewiru, na te bibliografi klinicznej.*

### 2. Prośby o literaturę należy kierować do

Prośby o wewnętrzne dokumenty uwzględnione w części Bibliografia należy kierować na adres:

Medical Information Department, Bristol-Myers K.K.

(Adres) 6-5-1, Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokio (TEL) 0120-093-507

© Zastrzeżony znak towarowy



Wytwarzany i rozprowadzany przez Bristol-Myers K.K. 6-5-1, Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokio