

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de boceprevir.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 56 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cada cápsula tem uma capa opaca castanha-amarelada com um logótipo "MSD" impresso a vermelho, e um corpo esbranquiçado, opaco com o código "314" impresso a vermelho.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Victrelis é indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (HCC), genótipo 1, em associação com peginterferão alfa e ribavirina, em doentes adultos, com doença hepática compensada, não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Victrelis deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da hepatite C crónica.

Posologia

Victrelis deve ser administrado em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina antes de iniciar o tratamento com Victrelis.

A dose recomendada de Victrelis é 800 mg administrados por via oral, três vezes ao dia (TID) com alimentos (uma refeição ou um lanche ligeiro). A dose máxima diária de Victrelis é 2.400 mg. A administração sem alimentos pode estar associada a uma perda de eficácia devido a uma exposição inferior ao recomendado.

Doentes sem cirrose não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio

As doses recomendadas diferem para alguns subgrupos, relativamente às doses estudadas nos ensaios de Fase 3 (ver secção 5.1).

Tabela 1

Duração do tratamento usando Tratamento Guiado pela Resposta (TGR) em doentes sem cirrose não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio com interferão e ribavirina

	AVALIAÇÃO* (Resultados ARN-VHC [†])		AÇÃO
	Na Semana 8 de Tratamento	Na Semana 24 de Tratamento	
Doentes não tratados previamente	Não detetável	Não detetável	<i>Duração do tratamento=28 semanas</i> 1. Administrar peginterferão alfa e ribavirina durante 4 semanas, e depois 2. Continuar os três medicamentos (peginterferão alfa e ribavirina [PR] + Victrelis) e terminar na Semana 28 de tratamento (ST 28)
	Detetável	Não detetável	<i>Duração do tratamento=48 semanas[‡]</i> 1. Administrar peginterferão alfa e ribavirina durante 4 semanas, e depois 2. Continuar os três medicamentos (PR + Victrelis) e terminar na ST 36, e depois 3. Administrar peginterferão alfa e ribavirina e terminar na ST 48.
Doentes com falência do tratamento prévio	Não detetável	Não detetável	<i>Duração do tratamento=48 semanas</i> 1. Administrar peginterferão alfa e ribavirina durante 4 semanas, e depois 2. Continuar os três medicamentos (PR + Victrelis) e terminar na ST 36, e depois 3. Administrar peginterferão alfa e ribavirina e terminar na ST 48.
	Detetável	Não detetável	
<p>*Regras de paragem Se o doente tem valores de ácido ribonucleico do vírus da hepatite C (ARN-VHC) no plasma superiores ou iguais a 1000 UI/ml à ST 8; descontinuar o tratamento com os três medicamentos. Se o doente tem valores de ARN-VHC no plasma superiores ou iguais a 100 UI/ml à ST 12; descontinuar os três medicamentos. Se o doente tiver ARN-VHC detetável confirmado à ST 24; descontinuar o tratamento com os três medicamentos.</p> <p>[†] Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste quantitativo de Roche COBAS Taqman 2,0, com um limite de deteção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml. [‡] Este regime de tratamento foi apenas testado em doentes com falência do tratamento prévio que responderam tardiamente (ver secção 5.1).</p>			

Todos os doentes com cirrose e respondedores nulos

- A duração de tratamento recomendada é de 48 semanas: 4 semanas de tratamento duplo com peginterferão alfa e ribavirina + 44 semanas de tratamento triplo com peginterferão alfa e ribavirina + Victrelis (Consultar a regra de paragem da Tabela 1 para todos os doentes).
 - o A duração do tratamento triplo após as primeiras 4 semanas de tratamento duplo, não deve ser inferior a 32 semanas. Devido ao risco aumentado de acontecimentos adversos com Victrelis (anemia); no caso do doente não conseguir tolerar o tratamento, deve considerar-se a possibilidade de fazer 12 semanas de tratamento duplo durante as últimas 12 semanas em substituição do tratamento triplo (ver secção 4.8 e 5.1). Para informação adicional sobre a utilização de Victrelis em doentes com doença hepática avançada, ver secção 4.4.

Doentes com resposta fraca ao interferão

Em doentes com fraca resposta ao interferão (definido como diminuição $<1\text{-log}_{10}$ no ARN-VHC à ST 4), a utilização de terapêutica tripla deve ser considerada caso a caso, pois a probabilidade de obter resposta virológica mantida (RVM) com a terapêutica tripla é inferior nestes doentes (ver secção 5.1).

Doses omissas

Se o doente falhar uma dose e faltarem menos de 2 horas para a toma seguinte, a dose em falta deve ser omitida.

Se o doente falhar uma dose e faltarem 2 ou mais horas para a toma seguinte, o doente deve tomar a dose em falta, com alimentos e continuar no horário normal de tratamento.

Redução da dose

Não é recomendada a redução da dose de Victrelis.

Se um doente tiver uma reação adversa grave, potencialmente relacionada com o peginterferão alfa e/ou ribavirina, deve ser reduzida a dose de peginterferão alfa e/ou ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de peginterferão alfa e de ribavirina para informação adicional sobre como reduzir e/ou descontinuar a dose de peginterferão alfa e/ou ribavirina. Victrelis não pode ser administrado na ausência de peginterferão alfa e ribavirina.

Regras de paragem

A descontinuação do tratamento é recomendada para todos os doentes com 1) níveis de ARN-VHC superiores ou iguais a 1 000 UI por ml à ST 8; ou 2) níveis de ARN-VHC superiores ou iguais a 100 UI por ml à ST 12; ou 3) ARN-VHC detetável confirmado à ST 24.

Populações especiais

Idosos

Os estudos clínicos com boceprevir não incluíram um número suficiente de doentes com 65 anos de idade ou mais, para determinar se respondem de forma diferente comparando com doentes mais novos. Outra experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre os doentes idosos e doentes mais novos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose de Victrelis em doentes com compromisso renal de qualquer grau (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose de Victrelis em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave. Boceprevir não foi estudado em doentes com cirrose descompensada (ver secção 5.2). Para informação adicional sobre a utilização de Victrelis em doentes com doença hepática avançada, ver secção 4.4.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Victrelis em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para retirar a cápsula do blister, deve ser retirada a película. Victrelis destina-se a ser tomado por via oral com alimentos (com uma refeição ou um lanche ligeiro).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com hepatite autoimune.
- Administração concomitante com medicamentos cuja depuração depende do CYP3A4/5, e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estejam associadas a acontecimentos adversos graves e/ou potencialmente fatais, tais como administração oral de midazolam e triazolam, bepridilo, pimizida, lurasidona, lumefantrina, halofantrina, inibidores da tirosina cinase, sinvastatina, lovastatina, quetiapina, alfuzosina, silodosina e derivados da ergotamina (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver secção 4.5).
- Gravidez (ver secção 4.6).

Consultar o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa e da ribavirina para mais informações.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Anemia

No tratamento com peginterferão alfa e ribavirina, foi notificado o aparecimento de anemia por volta da Semana 4 de Tratamento. A adição de boceprevir ao peginterferão alfa e ribavirina está associada a uma diminuição adicional da concentração de hemoglobina de, aproximadamente, 1 g/dl por volta da Semana 8 de Tratamento em comparação com o tratamento padrão (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos que compararam Victrelis em associação com peginterferão alfa-2b e ribavirina, com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados, o tempo mediano desde o início do tratamento até a hemoglobina atingir um valor inferior a 10 g/dl foi semelhante (71 dias com uma variação de 15-337 dias, e 71 dias com uma variação de 8-337 dias, respetivamente). Deve obter-se o hemograma completo (com contagem diferencial dos glóbulos brancos) antes do tratamento, e nas Semanas 2, 4, 8, 12 de Tratamento, e deve ser monitorizado cuidadosamente noutros pontos do tempo sempre que clinicamente apropriado. Se a hemoglobina for < 10 g/dl (ou < 6,2 mmol/l), pode ser necessário fazer o tratamento da anemia (ver secção 4.8).

A redução da dose de ribavirina é a estratégia preferencial para o controlo da anemia associada ao tratamento (ver secção 5.1). Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para informações sobre a redução da dose e/ou suspensão da ribavirina. Se for necessária a suspensão permanente da ribavirina, o peginterferão alfa e Victrelis devem também ser suspensos.

Num estudo onde se comparou a redução da dose de ribavirina e agentes estimulantes da eritropoiese no controlo da anemia associada ao tratamento, a utilização de agentes estimulantes da eritropoiese foi associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos (ver secção 5.1).

Neutropenia

A adição de boceprevir ao peginterferão alfa-2b e ribavirina resultou em maior incidência de neutropenia, incluindo neutropenia de Grau 3-4, em comparação com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados (ver secção 4.8).

A frequência de infeções graves ou que ponham em risco a vida, tende a ser superior no grupo com boceprevir em relação ao grupo de controlo. Deve obter-se o hemograma completo (com contagem diferencial dos glóbulos brancos) antes do tratamento, e nas Semanas 2, 4, 8, 12 de Tratamento, e deve ser monitorizado cuidadosamente noutros pontos do tempo sempre que clinicamente apropriado. A diminuição na contagem de neutrófilos pode requerer a redução de dose de peginterferão alfa ou suspensão do tratamento. Se for necessária a suspensão permanente de peginterferão alfa, a ribavirina e Victrelis devem também ser suspensos. É recomendada a avaliação e tratamento rápido das infeções.

Utilização em associação com peginterferão alfa-2a em comparação com alfa-2b:

Assim como a associação de boceprevir a peginterferão alfa-2b e ribavirina, a associação de boceprevir a peginterferão alfa-2a e ribavirina esteve associada a uma maior taxa de neutropenia (incluindo neutropenia grau 4) e maior taxa de infeções.

Por favor, consultar o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa.

Pancitopenia

Foram notificados casos de pancitopenia em doentes a receber Victrelis em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Deve obter-se o hemograma completo (com contagem diferencial dos glóbulos brancos) antes do tratamento, e nas Semanas 2, 4, 8 e 12 de Tratamento, e deve ser monitorizado cuidadosamente noutros pontos do tempo sempre que clinicamente apropriado.

Hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade aguda graves (por ex. urticária, angiedema) durante a terapêutica combinada com Victrelis, peginterferão alfa e ribavirina. Caso ocorram estas reações, a terapêutica combinada deve ser interrompida e deve ser imediatamente instituída a terapêutica médica apropriada (ver secção 4.3 e 4.8).

Doentes com doença hepática avançada

A segurança e eficácia de Victrelis, em associação com peginterferão alfa e ribavirina não foram estudadas em doentes com cirrose descompensada.

Por favor, consultar o Resumo das Características do Medicamento do peginterferão alfa acerca da contraindicação em doentes com doença hepática descompensada.

Hipoalbuminemia e uma contagem de plaquetas baixa, assim como infeções graves, foram identificados como fatores preditivos de complicações graves de doença hepática.

Não se recomenda a associação de Victrelis com peginterferão alfa e ribavirina em doentes com contagem de plaquetas $< 100.000/ \text{mm}^3$ e/ou albumina sérica $< 35 \text{ g/l}$ e/ou sinais de coagulopatia iniciais (índice internacional normalizado (INR) $> 1,7$). Caso a terapêutica seja iniciada, é necessário proceder a uma monitorização rigorosa de sinais de infeções e agravamento da função hepática.

Medicamentos contendo drospirenona

Devem ser tomadas precauções em doentes a tomar medicamentos que contenham drospirenona com patologias que predisponham para hipercaliemia ou doentes a tomar diuréticos poupadores de potássio. Devem ser considerados métodos contraceptivos alternativos (ver secção 4.5).

Monoterapia com inibidores da protease do VHC

Com base nos resultados de estudos clínicos, Victrelis não deve ser utilizado isoladamente, por existir uma elevada probabilidade de ocorrer aumento de resistência, quando não é associado a outros medicamentos anti-VHC (ver secção 5.1).

Desconhece-se o efeito que o tratamento com Victrelis terá na atividade dos inibidores da protease do VHC administrados subsequentemente, incluindo na repetição do tratamento com Victrelis.

Dados laboratoriais

Por favor, consultar os Resumos das Características do Medicamento de peginterferão alfa e ribavirina acerca das recomendações para recolha dos dados laboratoriais no início, durante e após o tratamento, incluindo dados hematológicos, bioquímicos (incluindo testes da função hepática), testes de gravidez.

Os níveis de ARN-VHC devem ser monitorizados às Semanas 8, 12 e 24 de tratamento, e a outros pontos temporais se clinicamente indicado.

Deverão ser obtidos hemogramas completos (com contagens diferenciais dos glóbulos brancos) antes do início do tratamento e às Semanas 2, 4, 8 e 12 do tratamento, devendo ser rigorosamente monitorizados a outros pontos temporais, sempre que considerado clinicamente adequado.

Doentes com coinfeção com VIH

Boceprevir, em associação com peginterferão alfa e ribavirina, foi estudado num total de 98 doentes (64 no grupo de boceprevir) coinfetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e VHC genótipo 1, que não tinham sido tratados previamente para a infeção crónica pelo VHC (ver secção 4.8 e 5.1). Para informação relacionada com interações medicamentosas com agentes antirretrovíricos, ver secção 4.5.

Doentes com coinfeção com VHB

A segurança e eficácia de Victrelis isolado ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina, para o tratamento da infeção crónica pelo genótipo 1 vírus da hepatite C, em doentes coinfetados com o vírus da hepatite B (VHB) e VHC, não foram estudadas.

Foram notificados casos de reativação do VHB, alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com antivíricos de ação direta, não administrados em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Alguns casos foram também notificados em doentes coinfetados com o vírus da hepatite B e C tratados com interferão (consultar o Resumo das Características do Medicamento de peginterferão alfa para mais informação sobre a reativação do VHB em doentes coinfetados com VHB e VHC tratados com interferão). Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa de VHB em todos os doentes. Os doentes coinfetados com VHB e VHC estão em risco de reativação do VHB e devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Doentes recetores de transplantes de órgãos

A segurança e eficácia de Victrelis isolado ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina, para o tratamento da infeção crónica pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C, em doentes recetores de transplantes hepáticos ou outros órgãos, não foram estudadas (ver secção 4.5).

Doentes com genótipo do VHC que não o genótipo 1

A segurança e eficácia de Victrelis isolado ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina, para o tratamento da infecção crónica por genótipos do vírus da hepatite C que não o genótipo 1, não foram estabelecidas.

Doentes com falência do tratamento prévio com um inibidor da protease do VHC

A segurança e eficácia de Victrelis isolado ou em associação com peginterferão alfa e ribavirina, para o tratamento da infecção crónica pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C, não foram estudadas em doentes que tiveram falência a tratamentos prévios com Victrelis ou com outros inibidores da protease do VHC.

Indutores potentes do CYP3A4

A administração concomitante de Victrelis com indutores potentes do CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) não é recomendada (ver secção 4.5).

Antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1

A administração concomitante de Victrelis com alfuzosina e silodosina é contraindicada (ver secção 4.3). Não se recomenda a utilização concomitante de Victrelis com doxazosina e tansulosina (ver secção 4.5).

Efeitos pró-arrítmicos

Os dados disponíveis (ver secção 5.3) justificam precaução em doentes com risco de prolongamento do intervalo QT (intervalo QT longo congénito, hipocalcémia).

Doentes com patologias hereditárias raras

Victrelis contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Victrelis é um inibidor potente do CYP3A4/5. Medicamentos metabolizados primariamente pelo CYP3A4/5 podem ter uma exposição aumentada quando administrados com Victrelis, o que pode aumentar ou prolongar as suas reações terapêuticas e adversas (ver Tabela 2). Victrelis não inibe nem induz as outras enzimas do CYP450.

Boceprevir demonstra ser um substrato *in vitro* da p-glicoproteína (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Os inibidores destes transportadores têm potencial para aumentar a concentração de boceprevir; as implicações clínicas destas interações são desconhecidas. Um estudo clínico de interação medicamentosa com digoxina demonstrou que o boceprevir é um inibidor *in vivo* ligeiro da P-gp, aumentando a exposição à digoxina em 19%. Deve antecipar-se um aumento nas concentrações plasmáticas dos substratos do transportador de efluxo da P-gp, tais como a digoxina ou o dabigatran (ver tabela 2).

Victrelis é parcialmente metabolizado pelo CYP3A4/5. A administração concomitante de Victrelis com medicamentos que induzam ou inibam o CYP3A4/5 pode diminuir ou aumentar a exposição ao Victrelis (ver secção 4.4).

Victrelis, em associação com peginterferão alfa e ribavirina, é contraindicado quando administrado concomitantemente com medicamentos cuja depuração depende do CYP3A4/5, e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estejam associadas a acontecimentos adversos graves e/ou potencialmente fatais, tais como a administração oral de midazolam e triazolam, bepridilo, pimozida, lurasidona, lumefantrina, halofantrina, inibidores da tirosina cinase, sinvastatina, lovastatina,

quetiapina, alfuzosina, silodosina e derivados da ergotamina (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver secção 4.3).

Boceprevir é primariamente metabolizado pela aldoceto redutase (AKR). Em ensaios de interação medicamentosa realizados com os inibidores da AKR diflunisal e ibuprofeno, a exposição de boceprevir não aumentou de forma clinicamente relevante. Victrelis pode ser administrado concomitantemente com inibidores da AKR.

A administração concomitante de Victrelis com rifampicina e anticonvulsivantes (tais como fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina) pode reduzir, de forma significativa, a exposição plasmática ao boceprevir. Não existem dados disponíveis; deste modo não é recomendada a combinação destes medicamentos com boceprevir (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de Victrelis com doxazosina ou tansulozina pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos. Não é recomendada a associação de boceprevir com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Deve ter-se precaução na prescrição de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT tais como a amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina e alguns neurolépticos.

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Victrelis, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*) em doentes tratados com antagonistas da vitamina K.

A Tabela 2 indica as doses recomendadas tendo em consideração as interações medicamentosas com Victrelis. Estas recomendações baseiam-se tanto nos estudos de interação medicamentosa (indicados com *), como nas interações previstas pela amplitude esperada da interação e pelo potencial para a ocorrência de reações adversas graves ou perda de eficácia.

A alteração percentual e as setas (↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração) são utilizadas para demonstrar a amplitude e o sentido da alteração da razão média estimada para cada parâmetro farmacocinético.

Tabela 2
Dados de interações farmacocinéticas

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
ANALGÉSICOS		
<i>Analgésicos do tipo narcótico/Dependência de opióides</i>		
Buprenorfina/Naloxona* (buprenorfina/naloxona 8/2 – 24/6 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	buprenorfina AUC ↑ 19% buprenorfina C _{max} ↑ 18% buprenorfina C _{min} ↑ 31% naloxona AUC ↑ 33% naloxona C _{max} ↑ 9% (inibição do CYP3A)	Não é recomendado o ajuste da dose de buprenorfina/naloxona ou de Victrelis. Os doentes devem ser monitorizados para o aparecimento de sinais de toxicidade aos opióides com buprenorfina.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
Metadona* (metadona 20-150 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	<i>R</i> -metadona AUC ↓ 15% <i>R</i> -metadona C _{max} ↓ 10% <i>R</i> -metadona C _{min} ↓ 19% <i>S</i> -metadona AUC ↓ 22% <i>S</i> -metadona C _{max} ↓ 17% <i>S</i> -metadona C _{min} ↓ 26%	Doentes individualizados podem necessitar de titulação adicional da dose de metadona quando se inicia ou suspende Victrelis, para garantir o efeito clínico da metadona.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina* (0,25 mg de digoxina em dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	digoxina AUC ↑ 19% digoxina C _{max} ↑ 18% (efeito no transporte da P-gp no intestino)	Não é recomendado o ajuste da dose de digoxina ou de Victrelis. Os doentes a receber digoxina devem ser monitorizados de forma apropriada.
ANTIDEPRESSIVOS		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir C _{max} ↑ 2% escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram C _{max} ↓ 19%	A exposição ao escitalopram foi ligeiramente diminuída quando coadministrado com Victrelis. Não se prevê um ajuste da dose de escitalopram, mas pode ser necessário o ajuste de dose com base no efeito clínico.
ANTI-INFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Cetoconazol* (cetoconazol 400 mg duas vezes por dia + Victrelis 400 mg dose única) Intraconazol, Posaconazol, Voriconazol	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A (inibição do CYP3A e/ou inibição da P-gp) Não estudada	Devem ser tomadas precauções quando boceprevir é associado com cetoconazol ou antifúngicos azólicos (intraconazol, posaconazol, voriconazol).
Antirretrovíricos		
Análogos dos Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTI) do VIH		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C _{max} ↑ 5% boceprevir C _{min} ↑ 8% tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32%	Não é necessário o ajuste da dose de Victrelis ou de tenofovir.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
<i>Análogos não Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa (NNRTI) do VIH</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir C _{max} ↓ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C _{max} ↑ 11% (indução do CYP3A – efeito no boceprevir)	As concentrações plasmáticas mínimas de Victrelis diminuíram quando foi administrado com efavirenz. O resultado clínico desta redução nas concentrações mínimas de Victrelis não foi diretamente avaliada.
Etravirina* (etravirina 200 mg a cada 12 horas + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C _{max} ↑ 10% boceprevir C _{min} ↓ 12% etravirina AUC ↓ 23% etravirina C _{max} ↓ 24% etravirina C _{min} ↓ 29%	A relevância clínica das reduções nos parâmetros farmacocinéticos da etravirina e na C _{min} do boceprevir na definição da terapêutica combinada com medicamentos antirretrovíricos para o VIH, que por sua vez também afetam a farmacocinética da etravirina e/ou boceprevir, não foi diretamente avaliada. Recomenda-se a monitorização clínica e laboratorial da supressão do VIH e VHC.
Rilpivirina* (rilpivirina 25 mg a cada 24 horas + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{8h} ↑ 4% rilpivirina AUC ↑ 39% rilpivirina C _{max} ↑ 15% rilpivirina C _{min} ↑ 51% (inibição do CYP3A – efeito na rilpivirina)	Não é recomendado o ajuste da dose de Victrelis ou de rilpivirina.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
<i>Inibidores da Protease (IP) do VIH</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↓ 7% boceprevir C _{min} ↓ 18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C _{max} ↓ 25% atazanavir C _{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C _{max} ↓ 27% ritonavir C _{min} ↓ 45%	A administração concomitante de atazanavir/ritonavir com boceprevir resultou numa diminuição da exposição ao atazanavir, o que poderá estar associada a uma diminuição de eficácia e perda do controlo da infeção pelo VIH. Esta administração concomitante deve ser considerada caso a caso, se necessário, em doentes com carga vírica do VIH suprimida e sem suspeita de resistência ao regime de tratamento para a infeção pelo VIH. É aconselhada uma monitorização clínica e laboratorial mais frequente.
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg duas vezes por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{max} ↓ 25% boceprevir C _{min} ↓ 35% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{max} ↓ 36% darunavir C _{min} ↓ 59% ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C _{max} ↓ 13% ritonavir C _{min} ↓ 45%	A administração concomitante de darunavir/ritonavir e Victrelis não é recomendada.
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C _{max} ↓ 50% boceprevir C _{min} ↓ 57% lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C _{max} ↓ 30% lopinavir C _{min} ↓ 43% ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C _{max} ↓ 12% ritonavir C _{min} ↓ 42%	A administração concomitante de lopinavir/ritonavir e Victrelis não é recomendada.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
Ritonavir* (ritonavir 100 mg por dia + Victrelis 400 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↑ 4% (inibição do CYP3A)	Quando boceprevir é administrado apenas com ritonavir, há uma diminuição da concentração de boceprevir.
<i>Inibidores da Integrase</i>		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia) (raltegravir 400 mg a cada 12 horas + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C _{max} ↑ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 25% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{max} ↓ 4% boceprevir C _{8h} ↓ 26%	Não é necessário o ajuste da dose de Victrelis ou de raltegravir. Contudo, uma vez que não foi ainda estabelecida a relevância clínica da diminuição da C _{8h} do boceprevir, recomenda-se aumento da monitorização clínica e laboratorial da supressão de VHC.
<i>Antagonistas dos Recetores CCR5</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg duas vezes por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	maraviroc AUC _{12h} ↑ 202% maraviroc C _{max} ↑ 233% maraviroc C _{12h} ↑ 178% (inibição do CYP3A – efeito no maraviroc)	Não é provável que as concentrações de boceprevir sejam afetadas pela administração concomitante com maraviroc (com base na via de eliminação de boceprevir). Maraviroc 150 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com boceprevir.
<i>ANTIPSICÓTICOS</i>		
Quetiapina	Não estudada (inibição do CYP3A – efeito na quetiapina)	A administração concomitante de Victrelis e quetiapina pode aumentar as concentrações plasmáticas de quetiapina resultando em toxicidade, incluindo coma, devido à quetiapina. A administração concomitante de quetiapina com Victrelis é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
<i>BLOQUEADORES DA ENTRADA DE CÁLCIO</i>		
Bloqueadores da entrada de cálcio tais como amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamilo	Não estudada (inibição do CYP3A)	As concentrações plasmáticas dos bloqueadores da entrada de cálcio podem aumentar quando administrados com Victrelis. Aconselha-se precaução e recomenda-se monitorização clínica dos doentes.
<i>CORTICOSTEROIDES</i>		
Prednisona* (prednisona 40 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	prednisona AUC ↑ 22% prednisona C _{max} ↓ 1% prednisolona AUC ↑ 37% prednisolona C _{max} ↑ 16%	Não é necessário o ajuste da dose na administração concomitante com Victrelis. Os doentes a receber prednisona e Victrelis devem ser monitorizados de forma apropriada.
<i>INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE</i>		
Atorvastatina* (atorvastatina 40 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↑ 4% atorvastatina AUC ↑ 130% atorvastatina C _{max} ↑ 166% (inibição do CYP3A e OATPB1)	A exposição à atorvastatina foi aumentada quando administrada com Victrelis. Quando é necessária a administração concomitante deve considerar-se iniciar pela dose mais baixa possível de atorvastatina com ajuste até ao efeito clínico desejado, sempre com monitorização da segurança, sem que seja excedida uma dose diária de 20 mg. Para doentes atualmente a tomar atorvastatina, a dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg durante a administração concomitante com Victrelis.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Pravastatina* (pravastatina 40 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C_{max} ↓ 7%</p> <p>pravastatina AUC ↑ 63% pravastatina C_{max} ↑ 49%</p> <p>(inibição de OATP1)</p>	<p>A administração concomitante de pravastatina e Victrelis aumentou a exposição à pravastatina. O tratamento com pravastatina pode ser iniciado com a dose recomendada quando coadministrado com Victrelis. É necessária uma monitorização clínica cuidada.</p>
<i>IMUNOSUPRESSORES</i>		
<p>Ciclosporina* (ciclosporina 100 mg dose única + Victrelis 800 mg dose única)</p> <p>(ciclosporina 100 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia, doses múltiplas)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C_{max} ↑ 8%</p> <p>ciclosporina AUC ↑ 168% ciclosporina C_{max} ↑ 101%</p> <p>(inibição do CYP3A – efeito na ciclosporina)</p>	<p>Quando administrada com Victrelis deve antecipar-se um ajuste da dose de ciclosporina guiado pela monitorização cuidadosa das concentrações de ciclosporina no sangue, avaliação frequente da função renal e de efeitos secundários relacionados com ciclosporina.</p>
<p>Tacrolimus* (tacrolimus 0,5 mg dose única + Victrelis 800 mg dose única)</p> <p>(tacrolimus 0,5 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia, doses múltiplas)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir C_{max} ↓ 3%</p> <p>tacrolimus AUC ↑ 1610% tacrolimus C_{max} ↑ 890%</p> <p>(inibição do CYP3A – efeito no tacrolimus)</p>	<p>A administração concomitante de Victrelis e tacrolimus requer uma significativa redução da dose de tacrolimus e prolongamento do intervalo de administração, com uma monitorização cuidada das concentrações de tacrolimus no sangue e uma avaliação frequente da função renal e de efeitos secundários relacionados com tacrolimus.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
Sirolimus* (sirolimus 2 mg dose única + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↓ 6% sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712% sirolimus C _{max} ↑ 384% (inibição do CYP3A – efeito no sirolimus)	A administração concomitante de Victrelis com sirolimus requer uma redução significativa da dose de sirolimus e prolongamento do intervalo de administração, com uma monitorização cuidadosa das concentrações de sirolimus no sangue e uma avaliação frequente da função renal e de efeitos secundários relacionados com sirolimus.
<i>ANTICOAGULANTES ORAIS</i>		
Dabigatran	Interação não estudada (efeito no transporte da P _{gp} no intestino)	Não é recomendado o ajuste da dose de dabigatran. Os doentes a receber dabigatran devem ser monitorizados de forma apropriada.
Antagonistas da vitamina K	Interação não estudada	Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com Victrelis.
<i>CONTRACETIVOS ORAIS</i>		
Drospirenona/Etinilestradiol*: (drospirenona 3 mg por dia + etinilestradiol 0,02 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona C _{max} ↑ 57% etinilestradiol AUC ↓ 24% etinilestradiol C _{max} ↔ (drospirenona – inibição do CYP3A)	Devem ser tomadas precauções em doentes com patologias que predisponham para hipercaliemia ou doentes a tomar diuréticos poupadores de potássio (ver secção 4.4). Devem ser considerados métodos contraceptivos alternativos para estes doentes.

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
<p>Noretindrona †/ Etinilestradiol: (noretindrona 1 mg por dia + etinilestradiol 0,035 mg por dia + Victrelis 800 mg três vezes por dia)</p>	<p>noretindrona AUC ↓ 4% noretindrona C_{max} ↓ 17%</p> <p>etinilestradiol AUC ↓ 26% etinilestradiol C_{max} ↓ 21%</p>	<p>É pouco provável que a administração concomitante de Victrelis e um contraceptivo oral contendo etinilestradiol e, pelo menos, 1 mg de noretindrona altere a eficácia do contraceptivo. De facto, os níveis séricos de progesterona (hormona luteinizante (LH) e hormona folicular estimulante (FSH) indicam que a ovulação estava inibida durante a administração concomitante de noretindrona 1 mg/ etinilestradiol 0,035 mg com Victrelis (ver secção 4.6).</p> <p>A inibição da atividade ovulatória dos contraceptivos orais contendo doses reduzidas de noretindrona/ etinilestradiol e de outras formas de contraceção hormonal durante a administração concomitante com Victrelis não foi estabelecida.</p> <p>As doentes a utilizar estrogénios como terapia de substituição hormonal devem ser clinicamente monitorizadas para a deteção de sinais de deficiência de estrogénios.</p>
<i>INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES</i>		
<p>Omeprazol*: (omeprazol 40 mg dose única oral + Victrelis 800 mg três vezes por dia)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C_{max} ↓ 6% boceprevir C_{min} ↑ 17%</p> <p>omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C_{max} ↑ 3% omeprazol C_{8h} ↑ 12%</p>	<p>Não é recomendado o ajuste da dose de omeprazol ou de Victrelis.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação (mecanismo de ação, se conhecido)	Recomendações relativas à coadministração
<i>SEDATIVOS</i>		
Midazolam* (administração oral) (4 mg dose única oral + Victrelis 800 mg três vezes por dia)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (inibe CYP3A)	A administração concomitante de midazolam e triazolam por via oral com Victrelis é contraindicada (ver secção 4.3).
Triazolam (administração oral)	Interação não estudada (inibição do CYP3A)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (administração intravenosa)	Interação não estudada (inibição do CYP3A)	Deve ser feita a monitorização clínica da depressão respiratória e/ou sedação prolongada durante a administração concomitante de Victrelis com benzodiazepinas por via intravenosa (alprazolam, midazolam, triazolam). Deve considerar-se o ajuste da dose da benzodiazepina.
** 0-8 horas *** 0-12 horas † Também conhecida por noretisterona.		

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Victrelis, em associação com ribavirina e peginterferão alfa, é contraindicado em mulheres grávidas (ver secção 4.3).

Não foram observados efeitos no desenvolvimento fetal em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Não existem dados sobre utilização de Victrelis em mulheres grávidas.

Devido ao tratamento combinado de peginterferão alfa e ribavirina, deve ser tomada elevada precaução para evitar uma gravidez em doentes do sexo feminino ou em parceiras do sexo feminino de doentes do sexo masculino. Desta forma, doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de quatro meses após a conclusão do mesmo. Doentes do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais têm que utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e no período de 7 meses após conclusão do mesmo.

Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina e peginterferão alfa para informação adicional.

Amamentação

Boceprevir/metabolitos são excretados no leite do rato fêmea (ver secção 5.3). Desconhece-se se boceprevir é excretado no leite materno (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído o risco para recém-nascidos/lactentes.

Deve ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar/suspender o tratamento com Victrelis tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre o efeito de Victrelis na fertilidade. Foram observados efeitos na fertilidade e nas células de Sertoli em ratos mas não em ratinhos e macacos. Dados clínicos (análise do sêmen e dos níveis de inibina-B – [uma glicoproteína produzida pelas células de Sertoli – usada como marcador substituto da função testicular]) não demonstraram evidência de alteração da função testicular. Os dados disponíveis sobre farmacodinâmica/toxicologia em ratos revelaram efeitos do boceprevir/metabolitos na fertilidade, os quais demonstraram ser reversíveis em fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O tratamento combinado de Victrelis, peginterferão alfa e ribavirina pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas em alguns doentes. Os doentes devem ser informados que foram notificados casos de fadiga, tonturas, síncope, flutuação da pressão arterial e visão turva (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança, caracterizado por, aproximadamente, 1.500 doentes para a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina, foi baseado nos dados agrupados de dois ensaios clínicos: um em doentes não tratados previamente e o outro em doentes com falência do tratamento prévio (ver secção 5.1).

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram fadiga, anemia (ver secção 4.4), náuseas, cefaleia e disgeusia.

O motivo que mais frequentemente levou à redução da dose foi a anemia, que ocorreu com maior frequência em doentes a receber a combinação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina do que em doentes a receber apenas peginterferão alfa-2b e ribavirina.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas estão listadas por Sistema de Classe de Órgãos (ver Tabela 3). Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas estão listadas de acordo com a frequência, usando as categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3

Reações adversas na associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina notificadas durante os ensaios clínicos^{† e ‡}

Sistema de Classes de Órgãos	Reações Adversas
Infeções e infestações	
Frequentes:	Bronquite*, celulite*, herpes simplex, gripe, infecção fúngica oral, sinusite

Sistema de Classes de Órgãos	Reações Adversas
Pouco frequentes:	Gastroenterite*, pneumonia*, infecção por estafilococos*, candidíase, infecção no ouvido, infecções fúngicas cutâneas, nasofaringite, onicomicose, faringite, infecção das vias respiratórias, rinite, infecção cutânea, infecção do trato urinário
Raros:	Epiglottite*, otite média, sepsis
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	
Raros:	Neoplasia da tireoide (nódulos)
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia*, neutropenia*
Frequentes:	Leucopenia*, trombocitopenia*, pancitopenia, agranulocitose
Pouco frequentes:	Diátese hemorrágica, linfadenopatia, linfopenia
Raros:	Hemólise
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Sarcoidose*, porfiria não aguda
Doenças endócrinas	
Frequentes:	Bócio, hipotireoidismo
Pouco frequentes:	Hipertireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Apetite diminuído*
Frequentes:	Desidratação*, hiperglicemia*, hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Pouco frequentes:	Hipocaliemia*, alteração do apetite, <i>diabetes mellitus</i> , gota, hipercalemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes:	Ansiedade*, depressão*, insónias, irritabilidade
Frequentes:	Instabilidade emotiva, agitação, alterações da libido, humor alterado, distúrbios do sono
Pouco frequentes:	Agressão*, ideação homicida*, ataques de pânico*, paranoia*, abuso de substâncias*, ideação suicida*, comportamento anormal, fúria, apatia, estado confusional, alterações do estado mental, inquietação
Raros:	Distúrbios bipolares*, suicídio*, tentativa de suicídio*, alucinações auditivas, alucinações visuais, descompensação psiquiátrica
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Tonturas*, cefaleias*
Frequentes:	Hipostesia*, parestesia*, síncope*, amnésia, perturbações na atenção, diminuição da memória, enxaqueca, parosmia, tremor, vertigens
Pouco frequentes:	Neuropatia periférica*, alterações cognitivas, hiperestesia, letargia, perda de consciência, alterações mentais, nevralgia, pré-síncope
Raros:	Isquemia cerebral*, encefalopatia
Afeções oculares	
Frequentes:	Olho seco, exsudados da retina, visão turva, compromisso visual
Pouco frequentes:	Isquemia da retina*, retinopatia*, sensação anormal no olho, hemorragia conjuntival, conjuntivite, dor ocular, prurido ocular, inchaço no olho, edema palpebral, aumento do lacrimejo, hiperemia ocular, fotofobia
Raros:	Papiledema

Sistema de Classes de Órgãos	Reações Adversas
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Acufenos
Pouco frequentes:	Surdez*, desconforto no ouvido, deficiência auditiva
Cardiopatias	
Frequentes:	Palpitações
Pouco frequentes:	Taquicardia*, arritmia, perturbação cardiovascular
Raros:	Enfarte agudo do miocárdio*, fibrilhação auricular*, doença coronária arterial*, pericardite*, derrame pericárdico
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão*, hipertensão
Pouco frequentes:	Trombose venosa profunda*, afrontamento, palidez, frieza periférica
Raros:	Trombose venosa
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Tosse*, dispneia*
Frequentes:	Epistaxe, congestão nasal, dor orofaríngea, congestão das vias respiratórias, congestão sinusal, sibilos
Pouco frequentes:	Dor pleurítica*, embolismo pulmonar*, garganta seca, disfonia, secreção aumentada das vias respiratórias superiores, vesículas orofaríngeas
Raros:	Fibrose pleural*, ortopneia, falência respiratória
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, náuseas*, vômitos*, xerostomia, disgeusia
Frequentes:	Dor abdominal*, dor abdominal alta*, obstipação*, doença de refluxo gastroesofágico*, hemorroidas*, desconforto abdominal, distensão abdominal, desconforto anorectal, estomatite aftosa, queilite, dispepsia, flatulência, glossodinia, ulceração da boca, dor oral, estomatite, distúrbios dentários
Pouco frequentes:	Dor abdominal baixa*, gastrite*, pancreatite*, prurido anal, colite, disfagia, fezes descoloradas, aumento do peristaltismo, hemorragia da gengiva, dor da gengiva, gengivite, glossite, lábios secos, odinofagia, proctalgia, hemorragia rectal, hipersecreção salivar, sensibilidade dentária, descoloração da língua, ulceração da língua
Raros:	Insuficiência pancreática
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Hiperbilirrubinemia
Raros:	Colecistite*
Afeções aos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopecia, pele seca, prurido, erupção cutânea
Frequentes:	Dermatite, eczema, eritema, hiperidrose, suores noturnos, edema periférico, psoríase, erupção cutânea eritematosa, erupção maculosa, erupção maculopapulosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, lesões cutâneas
Pouco frequentes:	Reação de fotossensibilidade, úlcera cutânea, urticária (ver secção 4.4)
Desconhecido:	Angiedema (ver secção 4.4), erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), síndrome de Stevens-Johnson

Sistema de Classes de Órgãos	Reações Adversas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia
Frequentes:	Dor lombar*, dor nas extremidades*, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor no pescoço
Pouco frequentes:	Dor músculo-esquelética torácica*, artrite, dor óssea, inchaço nas articulações, dor músculo-esquelética
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Polaquiúria
Pouco frequentes:	Disúria, nictúria
Desconhecido:	Compromisso renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Disfunção erétil
Pouco frequentes:	Amenorreia, menorragia, metrorragia
Raros:	Aspermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Astenia*, calafrios, fadiga*, febre*, estado gripal
Frequentes:	Desconforto torácico*, dor torácica*, mal-estar geral*, sensação de alteração da temperatura corporal, secura da mucosa, dor
Pouco frequentes:	Sensação anormal, compromisso da cicatrização, dor torácica não cardíaca
Exames de diagnóstico complementares	
Muito frequentes:	Perda de peso
Pouco frequentes:	Sopro cardíaco, frequência cardíaca aumentada
Desconhecido:	Fração de filtração glomerular diminuída
* Inclui reações adversas que podem ser graves, de acordo com a avaliação do investigador, em doentes nos ensaios clínicos.	
† Uma vez que Victrelis é prescrito com peginterferão alfa e ribavirina, por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de peginterferão alfa e ribavirina.	
‡ Reações no local de injeção não foram incluídas uma vez que Victrelis é administrado por via oral.	

Descrição de reações adversas selecionadas

Anemia (ver secção 4.4)

Foi observada anemia em 49% dos doentes tratados com a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina em comparação com 29% dos doentes tratados com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados. Victrelis foi associado a uma diminuição adicional de, aproximadamente, 1 g/dl na concentração de hemoglobina (ver secção 4.4). A diminuição média dos valores de base de hemoglobina foi maior em doentes tratados previamente comparando com doentes que nunca tinham recebido tratamento prévio. As alterações da dose devido a anemia/anemia hemolítica ocorreram com o dobro da frequência em doentes tratados com a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina (26%) comparando com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados (13%). Em ensaios clínicos, a proporção de doentes que receberam eritropoietina para o tratamento da anemia foi 43% (657/1548) dos doentes nos grupos contendo Victrelis em comparação com 24% (131/547) dos doentes a receber peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados. A maior parte dos doentes com anemia, receberam eritropoietina quando os níveis de hemoglobina eram ≤ 10 g/dl (ou 6,2 mmol/l). A percentagem de doentes que receberam uma transfusão para o tratamento da anemia foi de 3% dos doentes nos grupos com Victrelis comparando com <1% dos doentes a receber peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados.

Neutrófilos (ver secção 4.4)

A percentagem de doentes com diminuição da contagem de neutrófilos foi maior nos grupos de Victrelis comparando com os doentes a receber apenas peginterferão alfa-2b e ribavirina. A percentagem de doentes com neutropenia Grau 3-4 (contagem de neutrófilos $< 0,75 \times 10^9/l$) foi maior nos doentes tratados com boceprevir (29%) do que nos doentes tratados com placebo (17%), em

associação com peginterferão alfa-2b e ribavirina. Sete por cento dos doentes a receber a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina apresentaram contagem de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ (neutropenia Grau 4) comparando com 4 % dos doentes a receber apenas peginterferão alfa-2b e ribavirina.

Consultar na secção 4.4 a secção específica para o uso combinado com peginterferão alfa-2a.

Plaquetas

A contagem de plaquetas foi inferior para os doentes a receber a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina (3%) comparando com os doentes a receber apenas peginterferão alfa-2b e ribavirina (1%).

Nos dois grupos de tratamento, os doentes com cirrose tiveram maior risco de ter trombocitopenia Grau 3-4 comparando com os doentes sem cirrose.

Outros resultados laboratoriais

A adição de Victrelis ao peginterferão alfa-2b e ribavirina foi associada a incidências não elevadas de aumento do ácido úrico, triglicéridos e colesterol total comparando com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados.

Doentes com coinfeção com VIH

O perfil de segurança de Victrelis em doentes coinfectados VHC/VIH (n=64) foi semelhante ao perfil de segurança em doentes monoinfectados com VHC.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice 1.

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses diárias de 3.000 mg a voluntários saudáveis durante 5 dias sem reações adversas sintomáticas. Não existe antídoto específico para a sobredosagem com Victrelis. O tratamento da sobredosagem com Victrelis deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, inibidores da protease, código ATC: J05AE12

Mecanismo de ação

Boceprevir é um inibidor da protease NS3 do VHC. Boceprevir liga-se de forma covalente, contudo reversível, à serina do local ativo da protease NS3 (Ser139) através de um grupo funcional (alfa)-cetoamida, de forma a inibir a replicação vírica nas células hospedeiras infetadas pelo VHC.

Atividade antivírica em cultura celular

A atividade antivírica do boceprevir foi avaliada num ensaio bioquímico para inibidores de ligação lenta da protease NS3 e no sistema de replicação do VHC genótipo 1a e 1b. Os valores do IC₅₀ e IC₉₀ para o boceprevir, para diferentes unidades de replicação (replicões) do genótipo 1b, variaram entre

200 e 600 nM e 400 a 900 nM, respetivamente, num ensaio de cultura de células de 72 horas. A perda de capacidade de replicação de ARN parece ser de primeira ordem em relação ao tempo de tratamento. O tratamento a IC₉₀ durante 72 horas resulta na diminuição de 1log₁₀ na replicação de ARN. A exposição prolongada resultou numa diminuição de 2log nos níveis de ARN ao dia 15. Num replicação do genótipo 1a, os valores de IC₅₀ e IC₉₀ para o boceprevir foram 900 nM e 1.400 nM, respetivamente.

A avaliação de várias combinações de boceprevir e interferão alfa-2b que produziram 90% de supressão da replicação ARN demonstraram efeito aditivo, sem que tenha sido detetada evidência de sinergia ou antagonismo.

Resistência

A atividade inibitória de boceprevir na replicação do VHC genótipo 1a diminuiu (2 a 6 vezes) pela substituição dos seguintes aminoácidos no domínio protease da proteína NS3: V36A/L/M, C41R, T54A/S, V55A, R155K e V158I. Foi conferida uma diminuição superior a 10 vezes na suscetibilidade do boceprevir pela substituição dos aminoácidos R155T e A156S. A substituição única de V55I e D168N não reduziu a sensibilidade ao boceprevir. A substituição dupla dos seguintes aminoácidos conferiu uma redução em mais de 10 vezes na sensibilidade ao boceprevir: V55I+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N e V36M+R155K.

A atividade inibitória de boceprevir na replicação do VHC genótipo 1b diminuiu (2 a 8 vezes) pela substituição dos seguintes aminoácidos no domínio protease da proteína NS3: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M e M175L. Foi conferida uma diminuição superior a 10 vezes na suscetibilidade do boceprevir pela substituição dos aminoácidos A156S/T/V, V170A, R155W+A156G e V36M+R155K. A substituição única de I168V não reduziu a sensibilidade ao boceprevir.

Numa análise conjunta de doentes que não tinham sido tratados previamente e doentes com falência do tratamento prévio, que receberam tratamento com peginterferão alfa-2b e ribavirina durante 4 semanas, seguido de boceprevir 800 mg três vezes por dia em associação com peginterferão alfa-2b e ribavirina em dois estudos de Fase III, as RAVs após o início do tratamento foram detetadas em 15% do total de doentes. Nos doentes tratados com boceprevir que não obtiveram resposta virológica mantida (RVM) cujas amostras foram analisadas, 53% tiveram RAVs detetadas após o início do tratamento detetadas.

As RAVs após o início do tratamento detetadas com maior frequência (>25% de doentes) nestes doentes foram as substituições de aminoácidos V36M (61%) e R155K (68%) em doentes infetados pelo vírus de genótipo 1a e T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) e V170A (32%) em doentes infetados pelo vírus de genótipo 1b.

Em doentes tratados com boceprevir, a capacidade de resposta ao interferão (definida por diminuição $\geq 1\log_{10}$ na carga vírica na semana 4 de tratamento) foi relacionada com a deteção de poucas RAVs, sendo que 5% destes doentes tinham RAVs comparando com 41% dos doentes com diminuição $< 1\log_{10}$ na carga vírica na Semana 4 de Tratamento (resposta fraca ao interferão).

Em doentes tratados com boceprevir que não atingiram RVM e com amostras após o início do tratamento analisadas para RAVs, a capacidade de resposta ao interferão foi associada à deteção de poucas RAVs, tendo 31% dos doentes RAVs após o início do tratamento comparando com 69% dos doentes com decréscimo $< 1\log_{10}$ na carga vírica à Semana 4 de Tratamento.

Foram detetadas RAVs iniciais em 8% dos doentes por sequenciação da população. Em geral, a presença de RAVs iniciais não teve, aparentemente, associação com a resposta ao tratamento em doentes a receber a associação de boceprevir com peginterferão alfa-2b e ribavirina.

Contudo, de entre os doentes com uma resposta fraca ao interferão, ao peginterferão alfa-2b/ribavirina, durante as 4 semanas do período de *lead-in*, a eficácia de boceprevir foi reduzida de forma aparente para os doentes que tinham as variantes iniciais V36M, T54S, V55A ou R155K. Os doentes com estas variantes iniciais e com resposta reduzida ao peginterferão alfa-2b/ribavirina representaram, aproximadamente, 1% do número total de doentes tratados com boceprevir.

Uma análise de seguimento de doentes tratados com boceprevir que não atingiram RVM mostrou que a população de vírus do tipo selvagem aumentou e que a maioria das variantes resistentes ao boceprevir tornaram-se indetetáveis ao longo do tempo após a suspensão do tratamento com boceprevir. Dos 314 doentes não tratados e previamente tratados que não atingiram RVM durante os Estudos de Fase 2/3 (P03523, P03659, P05216 e P05101) nos quais as variantes resistentes ao boceprevir surgiram durante o tratamento, 73% (228/314) dos doentes já não tinham quaisquer RAVs detetáveis no *loci* associado às resistências ao boceprevir através da sequenciação da população nos 3 anos após finalização do tratamento. Entre as variantes, 91% de V36M, 98% de T54A, 71% de T54S, 78% de V55A, 76% de R155K, 92% de A156S, 96% de I/V170A, 77% de R155K+T54S e 95% de R155K+V36M foram indetetáveis através da sequenciação da população. A mediana do tempo para todas as RAVs se tornarem indetetáveis foi 1,11 anos.

Entre os 314 doentes, 230 estavam infetados com o genótipo 1a do VHC e 84 estavam infetados com o genótipo 1b do VHC. Setenta por cento (70%) (162/230) dos doentes com genótipo 1a já não tinham quaisquer RAVs detetáveis no *loci* associado às resistências ao boceprevir através da sequenciação da população. A mediana do tempo para todas as RAVs se tornarem indetetáveis foi 1,17 anos para o genótipo 1a. As medianas do tempo para que as variantes resistentes ao boceprevir mais relevantes observadas nos doentes com genótipo 1a (>10%) se tornarem indetetáveis foram as seguintes: R155K+V36M, 0,69 anos; V36M, 0,89 anos; R155K+T54S, 1,05 anos; R155K, 1,08 anos; e T54S, 1,14 anos. Em comparação, 79% (66/84) dos doentes com genótipo 1b já não tinham quaisquer RAVs detetáveis no *loci* associado às resistências ao boceprevir através da sequenciação da população. A mediana do tempo para todas as RAVs se tornarem indetetáveis foi 1,04 anos para o genótipo 1b. As medianas do tempo para que as variantes resistentes ao boceprevir mais relevantes observadas nos doentes com genótipo 1b (>10%) se tornarem indetetáveis foram as seguintes: I/V170A, 0,46 anos; T54A, 0,47 anos; V55A, 0,33 anos; A156S, 0,89 anos; e T54S, 1,11 anos.

Eficácia

A eficácia de Victrelis no tratamento da hepatite C crónica genótipo 1, foi avaliada em, aproximadamente, 1.500 doentes adultos que não tinham sido tratados previamente (SPRINT-2) ou que tinham falência do tratamento prévio (RESPOND-2) em estudos clínicos de Fase III. Em ambos os estudos, a adição de Victrelis ao tratamento padrão (peginterferão alfa e ribavirina) aumentou significativamente as taxas de resposta virológica mantida (RVM) comparando com o atual tratamento padrão isolado. Deve ser tido em consideração que a análise retrospectiva, que combina os dados dos dois estudos fundamentais, levou a uma recomendação posológica que difere do regime estudado em alguns subgrupos de doentes.

Doentes não tratados previamente

SPRINT-2 (P05216) foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo que comparou dois regimes de tratamento de Victrelis 800 mg por via oral, três vezes por dia em associação com PR [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por via subcutânea e ribavirina doseada com base no peso (600-1.400 mg/dia por via oral, dividida em duas tomas diárias)] e PR isoladamente, em doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite C, genótipo 1, com níveis de ARN-VHC plasmático detetáveis e que não tinham sido tratados previamente com interferão alfa. Os doentes foram aleatorizados à razão de 1:1:1 em duas coortes (Coorte 1/não-Negros N=938 e Coorte 2/Negros N=159) e estratificados por genótipo do VHC (1a ou 1b) e pela carga vírica de ARN-VHC (≤ 400.000 UI/ml *versus* > 400.000 UI/ml) para um dos três grupos de tratamento seguintes:

- Peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 48 semanas (PR48).

- Peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg três vezes por dia + peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 24 semanas. Os doentes seguiram depois diferentes regimes de tratamento com base no tratamento guiado pela resposta (Victrelis-TGR) à Semana 8 de Tratamento (ST). Todos os doentes neste grupo de tratamento estavam limitados a 24 semanas de tratamento com Victrelis.
 - Doentes com ARN-VHC indetetável à ST8 (com resposta precoce) e que eram também negativos à ST24 suspenderam o tratamento e iniciaram o seguimento até à visita da ST28.
 - Doentes com ARN-VHC detetável à ST8 ou em qualquer semana de tratamento subsequente mas negativos à ST24 (com resposta tardia) foram transferidos de forma oculta para o grupo de placebo na visita da ST28 e continuaram o tratamento com peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 20 semanas adicionais, num total de 48 semanas de tratamento.
- Peginterferão alfa-2b + ribavirina durante quatro semanas seguido de Victrelis 800 mg três vezes por dia + peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas (Victrelis-PR48).

Todos os doentes com ARN-VHC detetável no plasma na ST 24 suspenderam o tratamento. A resposta virológica mantida (RVM) ao tratamento foi definida por ARN-VHC indetetável¹ no plasma na Semana 24 de Seguimento.

A adição de Victrelis ao peginterferão alfa-2b e ribavirina aumentou significativamente a taxa de RVM comparando com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados na coorte combinada (63% a 66% nos grupos contendo Victrelis *versus* 38% no controlo PR48) para os doentes aleatorizados que receberam, pelo menos, uma dose de qualquer um dos tratamentos em estudo (Análise total - População definida), e diminuiu a duração de tratamento para 28 semanas para doentes com resposta precoce (ver Tabela 4). Uma análise secundária de doentes que receberam, pelo menos, uma dose de Victrelis ou placebo após as quatro semanas de *lead-in* com peginterferão alfa-2b e ribavirina (população com Intenção de Tratar Modificada) demonstrou taxas de RVM na coorte combinada de 67% a 68% no grupo contendo Victrelis *versus* 40% no controlo PR48.

Tabela 4
Resposta Virológica Mantida (RVM)[§], Final do Tratamento (FT) e Taxas de Recidiva[†] para doentes que não foram tratados previamente

Coortes do Estudo	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	PR48
Todos os doentes[§]	n=368	n=366	n=363
RVM[‡] % (n/N) 95% IC	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
FT (ARN-VHC indetetável) % (n/N) 95% IC	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
Recidiva[†] % (n/N) 95% IC	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)

¹ Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste Roche COBAS Taqman com um limite de detecção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml.

Coortes do Estudo	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	PR48
<p>* A análise total (FAS) consistiu na avaliação de todos os doentes aleatorizados (N=1.097) que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicação em estudo (peginterferão alfa-2b, ribavirina, ou Victrelis). A média de idades dos doentes aleatorizados era de 49,1 anos. A distribuição por raça dos doentes era a seguinte: 82% Caucasianos, 14% Negros, 2% Asiáticos, 1% Multirracial, 1% Nativos Índios Americanos ou do Alasca. A distribuição dos doentes por género foi 60% homens e 40% mulheres.</p> <p>† A taxa de recidiva foi a proporção de doentes com ARN-VHC indetetável no Final do Tratamento (FT) e ARN-VHC detetável no Final do Seguimento (FS) entre os doentes indetetáveis no FT e sem dados em falta no FS.</p> <p>‡ RVM: definida por nível de ARN-VHC indetetável¹ no plasma à Semana 24 de Seguimento (SS). Se estavam disponíveis outros valores de ARN-VHC após a SS24, foi utilizado o último valor disponível no período após a SS24. Se estes valores na SS24 e após a SS24 não existiam, foi utilizado o valor da SS12. As taxas de RVM com abordagem "em falta=falência" foram praticamente idênticas às que se apresentam na tabela: 37% para Controlo, 62% para Victrelis-TGR, 65% para Victrelis-PR48.</p> <p>§ O número de doentes com cirrose é limitado (onde 40 indivíduos foram tratados com Victrelis de um total de 53 indivíduos).</p>			

A capacidade de resposta ao interferão (definida por diminuição da carga vírica $\geq 1 \log_{10}$ na ST4) foi preditiva de RVM. Para os doentes que demonstraram resposta ao interferão na ST4, o tratamento com a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina resultou em taxas de RVM de 79-81%, comparando com 51% nos doentes tratados com o tratamento padrão. Em doentes com diminuição da carga vírica $< 1 \log_{10}$ na ST4 (resposta fraca ao interferão), o tratamento com a associação Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina resultou em taxas de RVM de 28-38%, respetivamente, comparando com 4% em doentes tratados com o tratamento padrão.

Resposta Viroológica Mantida (RVM) em doentes a receber o mesmo tratamento até à semana 28

A Tabela 5 mostra a resposta virológica mantida por grupo de tratamento, em doentes não tratados previamente que tiveram uma resposta precoce e que tiveram uma resposta tardia e que receberam tratamento semelhante até à semana 28. Cinquenta e sete por cento (208/368) dos doentes no grupo de Victrelis-TGR e 56% (204/366) dos doentes no grupo de Victrelis-PR48 tiveram ARN-VHC não detetável à ST 8 comparando com 17% (60/363) dos doentes no grupo de PR.

Tabela 5

Resposta Viroológica Mantida (RVM), Final do Tratamento (FT) e Taxas de Recidiva para doentes que não foram tratados previamente (doentes com resposta precoce e tardia)

	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	Ponto estimado de diferença (Victrelis-TGR menos Victrelis-PR48) [95% IC]
Doentes com resposta precoce (N=323)			
% RVM, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
% FT, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
% Recidiva, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Doentes com resposta tardia (N=141)			
% RVM, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2[-24,4; 6,3]
% FT, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
% Recidiva, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Como medida de precaução, tendo em vista a limitação de dados ao tratar doentes não tratados previamente, com resposta tardia, recomenda-se que a duração do tratamento com tratamento triplo seja prolongada até às 32 semanas comparando com a duração de 24 semanas de tratamento testada com tratamento triplo, para uma duração total de 48 semanas.

Doentes com coinfeção com VIH

O P05411 foi um estudo de fase II, em duplo ocultação, controlado com placebo, que comparou Victrelis 800 mg por via oral, três vezes por dia, em associação com PR [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por via subcutânea, e ribavirina doseada com base no peso (600-1.400 mg/dia por via oral)] com PR isoladamente em doentes coinfectados com VIH e VHC genótipo 1, que não foram tratados previamente para a infeção crónica pelo VHC. Os doentes foram tratados durante 4 semanas com PR seguido de 44 semanas com Victrelis ou placebo, com PR. Os doentes estavam em tratamento antirretrovírico com VIH estável (carga vírica para VIH-1 < 50 cópias/ml e contagem CD4 ≥ 200 células/mm³). A maior parte dos doentes (87%; 85/98) estava a tomar um inibidor da protease (IP) do VIH potenciado com ritonavir em associação com análogos dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTI) do VIH. O IP do VIH tomado com mais frequência foi atazanavir seguido de lopinavir e darunavir. Os doentes foram aleatorizados na razão 2:1 e estratificados com base na cirrose/fibrose e no ARN-VHC de base (< 800.000 UI/ml *versus* ≥ 800.000 UI/ml).

A taxa de RVM foi 62,5% (40/64) em doentes tratados com Victrelis em associação com PR e 29,4% (10/34) em doentes tratados com PR isoladamente (ver Tabela 6).

No pequeno número de doentes coinfectados que não atingiu RVM e para os quais foi feita a sequenciação da população, a prevalência de RAVs após o início do tratamento foi superior à registada nos doentes monoinfetados do estudo SPRINT-2.

Tabela 6

Resposta Viroológica Mantida (RVM)^{*}, Final do Tratamento (FT) e Taxas de Recidiva[†] de VHC em doentes coinfectados com VIH que não foram tratados previamente

	Victrelis-PR48	PR48
RVM[‡] % (n/N)	62,5% (40/64)	29,4% (10/34)
FT % (n/N)	65,6% (42/64)	29,4% (10/34)
Recidiva % (n/N)	4,8% (2/42)	10% (1/10)

* A análise total (FAS) consistiu na avaliação de todos os doentes aleatorizados (N=98) que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicação em estudo (peginterferão alfa-2b, ribavirina ou Victrelis). A média de idades dos doentes aleatorizados era de 43,6 anos. A distribuição por raça dos doentes era a seguinte: 82% Caucasianos e 18% Não-Caucasianos: 14% Negros, 3% Asiáticos, e 1% Multirracial. A distribuição dos doentes por género foi 69% homens e 31% mulheres. O estudo incluiu 5 doentes com cirrose dos quais 4 estavam no braço de Victrelis.

[†] A taxa de recidiva do VHC foi a proporção de doentes com ARN-VHC indetetável no Final do Tratamento (FT) e ARN-VHC detetável no Final do Seguimento (FS) entre os doentes indetetáveis no FT e sem dados em falta no FS.

[‡] RVM: definida por nível de ARN-VHC indetetável¹ no plasma à Semana 24 de Seguimento (SS). Último valor disponível no período de seguimento e após SS 24. Se este valor não existir, é transposto o valor da SS12.

Doentes com falência do tratamento prévio: respondedores parciais prévios e recidivantes ao tratamento com interferão e ribavirina

O RESPOND-2 (P05101) foi um estudo aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação que comparou dois regimes de tratamento de Victrelis 800 mg por via oral, três vezes por dia, em associação com PR [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por via subcutânea e ribavirina doseada com base no peso (600-1.400 mg BID) por via oral, dividida em duas vezes por dia] comparando com PR isoladamente em doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite C, genótipo 1, que demonstraram resposta ao interferão (definida como uma diminuição na carga vírica >2 log₁₀ à Semana 12 de Tratamento ou ARN-VHC indetetável no plasma no Final do Tratamento com subsequente ARN-VHC detetável) mas apresentaram falência do tratamento prévio com peginterferão alfa e ribavirina. Foram excluídos os respondedores nulos (definidos como os doentes com uma diminuição na carga vírica <2 log₁₀ à Semana 12 no tratamento prévio). Os doentes foram aleatorizados na razão de 1:2:2 e estratificados com base na resposta ao tratamento prévio (recidivante *versus* respondedores parciais) e no subtipo do VHC (1a *versus* 1b) para um dos seguintes grupos de tratamento:

- Peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 48 semanas (PR48).
- Peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg três vezes por dia + peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 32 semanas. Os doentes seguiram depois diferentes regimes de tratamento com base no tratamento guiado pela resposta (Victrelis-TGR) à ST8. Todos os doentes neste grupo de tratamento estavam limitados a 32 semanas de tratamento com Victrelis.
 - Doentes com ARN-VHC indetetável à ST8 (com resposta precoce) e à ST12 completaram o tratamento na visita da ST36.
 - Doentes com ARN-VHC detetável à ST8 mas, subsequentemente, indetetável à ST12 (com resposta tardia) foram transferidos de forma oculta para o grupo de placebo na visita da ST36 e continuaram o tratamento com peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 12 semanas adicionais, para um total de 48 semanas de tratamento.
- Peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg três vezes por dia + peginterferão alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas (Victrelis-PR48).

¹ Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste Roche COBAS Taqman com um limite de detecção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml.

Todos os doentes com ARN-VHC detetável no plasma na ST12 suspenderam o tratamento. A resposta virológica mantida (RVM) ao tratamento foi definida por ARN-VHC indetetável¹ no plasma na SS24.

A adição de Victrelis ao tratamento com peginterferão alfa-2b e ribavirina aumentou significativamente as taxas de RVM comparando com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados (59% a 66% nos grupos contendo Victrelis *versus* 21% no controlo PR48) para os doentes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose de qualquer um dos tratamentos do estudo (Análise total-População definida), e diminuiu a duração de tratamento para 36 semanas para muitos doentes com falência do tratamento prévio (ver Tabela 7). Uma análise secundária em doentes que receberam pelo menos uma dose de Victrelis ou placebo após as quatro semanas de *lead-in* com peginterferão alfa-2b e ribavirina (população com Intenção de Tratar Modificada) demonstraram taxas RVM de 61% a 67% no grupo contendo Victrelis comparando com 22% no controlo PR48.

A obtenção de RVM foi associada à resposta dos doentes ao tratamento com peginterferão alfa-2b e ribavirina, quer fosse definida pela classificação da resposta ao tratamento prévio ou pela diminuição de ARN-VHC à ST4 (ver Tabela 7). A resposta à ST4 foi um forte fator preditivo da RVM comparado com a resposta ao tratamento prévio e permitiu a determinação da capacidade de resposta dos doentes em tratamento ao interferão.

Tabela 7
Resposta Viroológica Mantida (RVM)^{*}, Final do Tratamento (FT), e Taxas de Recidiva^{**} para doentes com falência do tratamento prévio

		Victrelis-GR (N=162)	Victrelis-PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Todos os doentes[§]		% RVM ^{††} (n/N) 95% CI	59 (95/162) (51,5; 66,2)	66 (107/161) (59,2; 73,8)
		% FT, (n/N) 95% IC	70 (114/162) (63,3; 77,4)	77 (124/161) (70,5; 83,5)
		% Recidiva ^{**} , (n/N) 95% IC	15 (17/111) (8,6; 22,0)	12 (14/121) (5,9; 17,3)
Resposta ao tratamento prévio	Respondedores parciais prévios^{***}	% RVM ^{††} , (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)
		% FT, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)
		% Recidiva ^{**} , (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)
	Recidivantes prévios[†]	% RVM ^{††} , (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)
		% FT, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)
		% Recidiva ^{**} , (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)
Resposta ao lead-in[‡] (Redução da carga viral)	diminuição <1-log₁₀	% RVM ^{††} , (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)
		% FT, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)
		% Recidiva ^{**} , (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)
	diminuição ≥1-log₁₀	% RVM ^{††} , (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)
		% FT, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)
		% Recidiva ^{**} , (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)

¹ Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste Roche COBAS Taqman com um limite de deteção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml.

	Victrelis-TGR (N=162)	Victrelis-PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
<p>* A Análise total (FAS) consistiu na avaliação de todos os doentes aleatorizados (N=403) que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicação em estudo (peginterferão alfa-2b, ribavirina, ou Victrelis). A média de idades dos doentes aleatorizados foi de 52,7 anos. A distribuição por raça dos doentes era a seguinte: 85% Caucasianos, 12% Negros, 1% Asiáticos, <1% Multirracial, <1% Nativos Havaianos ou de outra ilha do Pacífico. A distribuição dos doentes por género foi 67% homens e 33% mulheres.</p> <p>** A taxa de recidiva foi a proporção de doentes com ARN-VHC indetetável no plasma no Final do Tratamento (FT) e ARN-VHC detetável no Final do Seguimento (FS) entre os doentes indetetáveis em FT e sem falta de dados no FS.</p> <p>*** Respondedores parciais prévios = doentes que não atingiram RVM após, pelo menos, 12 semanas de tratamento prévio com peginterferão alfa e ribavirina, mas demonstraram uma redução $\geq 2 \log_{10}$ no ARN-VHC plasmático à Semana 12 e tinham ARN-VHC detetável no Final do Tratamento (FT).</p> <p>† Recidivantes prévios = doentes que tinham ARN-VHC indetetável no plasma no Final do Tratamento prévio com peginterferão alfa e ribavirina, mas que não atingiram RVM.</p> <p>‡ A avaliação (ARN-VHC) da ST4 estava em falta em 11 doentes e não foram incluídos nos resultados da resposta ao <i>lead-in</i>.</p> <p>‡‡ RVM: definida por nível de ARN-VHC indetetável¹ no plasma à Semana 24 de Seguimento (SS). Se estavam disponíveis outros valores de ARN-VHC após a SS24, foi utilizado o último valor disponível no período após a SS24. Se estes valores na SS24 e após a SS24 não existiam, foi utilizado o valor da SS12. As taxas de RVM com abordagem "em falta=falência" foram 17/80 [21,3%] para PR48, 94/162 [58,0%] para Victrelis-TGR, 106/161 [65,8%] para Victrelis-PR48.</p> <p>§ O número de doentes com cirrose é limitado (onde 39 indivíduos foram tratados com Victrelis de um total de 49 indivíduos).</p>			

Resposta Viroológica Mantida (RVM) em doentes que receberam o mesmo tratamento até à semana 36

A Tabela 8 mostra a resposta virológica mantida por grupo de tratamento em doentes com falência do tratamento prévio com resposta precoce e com resposta tardia e que receberam tratamento semelhante até à semana 36.

¹ Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste Roche COBAS Taqman com um limite de detecção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml.

Tabela 8

Resposta Viroológica Mantida (RVM), Final do Tratamento (FT) e Taxas de Recidiva para doentes com falência do tratamento prévio (com resposta precoce e tardia)

	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	Ponto estimado de diferença (Victrelis-TGR menos Victrelis-PR48) [95% IC]
Doentes com resposta precoce (N=144)			
% RVM, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,2]
% FT, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
% Recidiva, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Doentes com resposta tardia (N=75)			
% RVM, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
% FT, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
% Recidiva, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Como medida conservativa, tendo em vista a limitação de dados, recomenda-se que a duração total do tratamento, em doentes tratados previamente e que apresentam resposta precoce, seja prolongada até às 48 semanas comparando com a duração de 36 semanas de duração total testada (TGR testado) com um período de consolidação de 12 semanas de peginterferão alfa-2a e ribavirina, no Final do Tratamento triplo à semana 36.

Um estudo com peginterferão alfa-2a em doentes tratados previamente forneceu resultados consistentes em comparação com o estudo P05101 (ver secção 4.4).

Doentes com falência do tratamento prévio, respondedores nulos, respondedores parciais e recidivantes ao tratamento prévio com interferão e ribavirina

PROVIDE (P05514) foi um estudo sem ocultação, com um só grupo de tratamento com Victrelis 800 mg administrado por via oral, três vezes por dia, em associação com PR [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por via subcutânea e ribavirina com dose baseada no peso (600-1.400 mg BID) por via oral, dividida em duas vezes por dia] em doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC), genótipo 1, que não atingiram RVM enquanto no grupo de controlo PR de estudos prévios, de fase 7 e 8, de tratamento de associação com Victrelis. Os doentes que foram incluídos no PROVIDE, após duas semanas após a última dose de PR no estudo prévio, receberam Victrelis 800 mg três vezes por dia + PR durante 44 semanas. Os doentes que não conseguiram ser incluídos neste estudo durante essas duas semanas, receberam PR durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg três vezes por dia + PR durante 44 semanas.

Os doentes incluíram 62% (104/168) genótipo 1a e 38% (63/168) genótipo 1b. Dez por cento dos doentes (17/168) tinham cirrose, incluindo 3 respondedores nulos prévios (6%), 2 recidivantes prévios (7%), e 12 respondedores parciais prévios (14%).

As taxas de RVM para doentes que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicamento do estudo (população com intenção de tratar) estão presentes na Tabela 9. As taxas de RVM para os doentes que receberam pelo menos uma dose de Victrelis (ou seja, excluindo doentes que descontinuaram o tratamento durante a fase de *lead-in* com PR) são 41% para respondedores nulos, 67% para respondedores parciais e 96% para recidivantes.

Tabela 9

Resposta Viroológica Mantida (RVM)[§], Final do Tratamento (FT), e Taxas de Recidiva^{**} para doentes com falência do tratamento prévio

	Respondedores nulos^{***} no estudo prévio (52)	Respondedores Parciais^{****} no estudo prévio (85)	Recidivantes[†] no estudo prévio (29)	Todos (168)
RVM[§] % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
FT % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
Recidiva^{**} % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

* A população com intenção de tratar (ITT) incluiu todos os doentes (N=168) que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicamento em estudo (peginterferão alfa-2b, ribavirina ou Victrelis). A distribuição por raça dos doentes era a seguinte: 84% Caucasionos, 13% Negros, 2% Asiáticos e 1% outros. A distribuição dos doentes por género foi 67% homens e 33% mulheres.

** A taxa de recidiva foi a proporção de doentes com ARN-VHC indetetável no Final do Tratamento (FT) e ARN-VHC detetável no Final do Seguimento (FS) entre os doentes indetetáveis no FT e sem dados em falta no FS.

*** Respondedores nulos: doentes que tiveram uma diminuição de ARN-VHC inferior a 2-log_{10} à semana de tratamento 12 com peginterferão alfa-2b e ribavirina.

**** Respondedores parciais: doentes que não atingiram RVM após, pelo menos, 12 semanas de tratamento prévio com peginterferão alfa-2b e ribavirina, mas demonstraram uma redução $\geq 2\text{ log}_{10}$ no ARN-VHC plasmático à Semana 12 e tinham ARN-VHC detetável no Final do Tratamento (FT).

† Recidivantes: doentes que não atingiram RVM após, pelo menos, 12 semanas de tratamento prévio com peginterferão alfa-2b e ribavirina, mas tinham ARN-VHC indetetável no Final do Tratamento (FT).

§ RVM: definida por nível de ARN-VHC indetetável¹ no plasma à Semana 24 de Seguimento (SS). Se estavam disponíveis outros valores de ARN-VHC após a SS24, foi utilizado o último valor disponível no período após a SS24. Se estes valores na SS24 e após a SS24 não existiam, foi utilizado o valor da SS12.

Dados de eficácia a longo prazo

Um estudo de seguimento a 7 anos realizado em doentes que atingiram RVM num regime de tratamento com Victrelis demonstrou que > 99% (693/696) dos doentes mantiveram a RVM (sem recidiva) durante o período de seguimento disponível (duração mediana de 3,4 anos).

Análise farmacogenómica exploratória da IL28B em estudos de fase 3 com Victrelis

Uma variante genética adjacente ao gene que codifica o interferão-lambda-3 (*IL28B* rs 12979860, a alteração de C para T) é um forte fator preditivo de resposta ao peginterferão alfa-2b/ribavirina. O *IL28B* rs 12979860 foi genotipado em 653 de 1.048 doentes (62%) no SPRINT-2 (doentes não tratados previamente) e em 259 de 394 doentes (66%) no RESPOND-2 (doentes com falência do tratamento prévio) [ver secção 5.1 para descrição do ensaio clínico]. Os resultados da análise retrospectiva deste subgrupo devem ser analisados com precaução devido ao tamanho pequeno de mostra e potenciais diferenças da subpopulação em estudo relativamente à população total do estudo.

O grau de valor acrescentado de Victrelis em adição ao tratamento duplo em doentes com genótipo C/C irá depender da capacidade de atingir RVM apenas com tratamento duplo. Em doentes com genótipo C/C, que receberam tratamento triplo, 89% dos não tratados previamente tiveram ARN-VHC indetetável no plasma à ST8 e foram elegíveis para tratamento de curta duração em comparação com 52% dos doentes não tratados previamente sem genótipo C/C.

¹ Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste Roche COBAS Taqman com um limite de deteção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml.

Tabela 10
Taxas de Resposta Viroológica Mantida (RVM) por genótipo da *IL28B* rs12979860

Ensaio Clínico	Genótipo <i>IL28B</i> <i>rs12979860</i>	PR48* RVM, % (n/N)	Victrelis-TGR* RVM, % (n/N)	Victrelis-PR48* RVM, % (n/N)
SPRINT-2 (doentes não tratados previamente)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (doentes com falência do tratamento prévio)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/65)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (12/18)

* Por favor consultar na secção 5.1 a descrição dos ensaios clínicos para cada grupo de tratamento.

A possibilidade de, mesmo durante o tratamento, a resposta virológica precoce e/ou genótipo *IL28B*, poderem identificar de forma segura os doentes que provavelmente não terã benefício significativo com boceprevir (taxas de RVM altas ou duração de tratamento mais curta) em adição ao tratamento duplo, está em investigação.

Redução da dose de ribavirina *versus* agentes estimulantes da eritropoiese no controlo da anemia em doentes não tratados previamente

Foi realizado um estudo aleatorizado, sem ocultação, de grupos paralelos (P06086) para comparar duas estratégias no controlo da anemia (a utilização de eritropoietina *versus* a redução da dose de ribavirina) em 687 doentes incluindo 60 doentes com cirrose com hepatite C crónica com genótipo 1 não tratados previamente, os quais se tornaram anémicos durante a terapêutica com Victrelis 800 mg por via oral três vezes ao dia em associação com IR [peginterferão alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por via subcutânea e ribavirina doseada com base no peso (600-1.400 mg BID) por via oral, dividida em duas tomas por dia].

Caso as concentrações de hemoglobina sérica continuassem a diminuir para $\leq 8,5$ g/dl, os doentes poderiam ser tratados com intervenções adicionais para reverter a anemia, incluindo a utilização de eritropoietina ou a redução da dose de ribavirina.

As taxas de RVM nos doentes aleatorizados para a redução da dose de ribavirina e nos doentes aleatorizados para receberem eritropoietina foram comparáveis.

Tabela 11

Resposta Viroológica Mantida (RVM)* e Taxas de Recidiva† nos doentes com redução da dose de ribavirina versus eritropoietina no controlo da anemia em doentes não tratados previamente

	Doentes aleatorizados para a redução da dose de ribavirina (N=249)	Doentes aleatorizados para receberem eritropoietina (N=251)
RVM‡ % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Recidiva % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* A análise total (FAS) consistiu na avaliação de todos os doentes que se tornaram anémicos (hemoglobina sérica de aproximadamente ≤ 10 g/dl durante o período de tratamento) e que foram aleatorizados para receberem uma redução da dose de ribavirina ou eritropoietina (N=500). A idade média dos doentes aleatorizados foi de 49 anos. A distribuição por raça dos doentes foi a seguinte: 77% Caucasionos, 19% Negros e 4% outros. A distribuição dos doentes por género foi de 71% homens e 29% mulheres.

† A taxa de recidiva foi a proporção de doentes com ARN-VHC indetetável no Final do Tratamento (FT) e ARN-VHC detetável no Final do Seguimento (FS) entre os doentes indetetáveis no FT e sem dados em falta no FS.

‡ RVM: definida por nível de ARN-VHC indetetável¹ no plasma na Semana 24 do Seguimento (SS). Se estavam disponíveis outros valores de ARN-VHC após a SS24, foi utilizado o último valor disponível no período após a SS 24. Se estes valores na SS24 e após a SS 24 não existiam, foi utilizado o valor da SS 12. As taxas de RVM com abordagem “em falta=insucesso” foram idênticas às que se apresentam na tabela: 69,9% (174/249) para doentes aleatorizados que receberam uma redução da dose de ribavirina; 68,5% (172/251) para doentes aleatorizados que receberam eritropoietina.

Houve 77 doentes que receberam ≥ 5 passos de redução de dose de ribavirina para o controlo da anemia. Para a maioria destes doentes (n=54), a dose mais reduzida de ribavirina recebida durante pelo menos 14 dias foi ≥ 600 mg/dia. Um número limitado de doentes (n=12) recebeu ≤ 200 mg/dia de ribavirina durante pelo menos 14 dias.

A taxa de suspensão do tratamento devido a anemia foi de 2% (5/249) em doentes aleatorizados para redução da dose de ribavirina e de 2% (6/251) em doentes aleatorizados para receberem eritropoietina. A taxa de transfusão foi de 4% (10/249) em doentes aleatorizados para redução da dose de ribavirina e de 2% (5/251) em doentes aleatorizados para receberem eritropoietina.

A utilização de agentes estimulantes da eritropoiese foi associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos incluindo embolia pulmonar, enfarte miocárdico agudo, acidente cerebrovascular, e trombose de veia profunda.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Vectrelis em todos os subgrupos da população pediátrica com Hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Boceprevir foi absorvido, após administração oral, com um T_{max} mediano de 2 horas. As AUC, C_{max} e C_{min} do estado estacionário aumentaram de forma inferior ao aumento proporcional à dose e as exposições individuais sobrepuseram-se substancialmente aos 800 mg e 1.200 mg, sugerindo uma

¹ Nos ensaios clínicos, o ARN-VHC plasmático foi medido com o teste Roche COBAS Taqman com um limite de detecção de 9,3 UI/ml e um limite de quantificação de 25 UI/ml.

absorção diminuída para doses mais elevadas. A acumulação é mínima e a farmacocinética do estado estacionário é atingida, aproximadamente, 1 dia após a administração 3 vezes por dia.

Em indivíduos saudáveis que receberam 800 mg três vezes por dia isoladamente, a exposição ao boceprevir foi caracterizada por uma $AUC_{(T)}$ de 6.147 ng.h/ml, C_{max} de 1.913 ng/ml, e C_{min} de 90 ng/ml. Os resultados da farmacocinética foram semelhantes entre os indivíduos saudáveis e os doentes com infeção pelo VHC.

A biodisponibilidade absoluta do Victrelis ainda não foi estudada.

Efeitos da alimentação na absorção oral

Victrelis deve ser administrado com alimentos. Os alimentos aumentam a exposição ao boceprevir, até 60%, na dose de 800 mg três vezes por dia, quando administrado com uma refeição relativa, sendo inferior à administração em jejum. A biodisponibilidade de boceprevir é independente do tipo de refeição (por ex. rica em gorduras *versus* baixa em gorduras) ou quer seja tomado 5 minutos antes de comer, durante a refeição, ou imediatamente após terminar a refeição.

Distribuição

Boceprevir tem um volume de distribuição aparente médio (Vd/F) de aproximadamente 772 l no estado estacionário. A ligação às proteínas plasmáticas humanas é de, aproximadamente, 75% após uma dose única de 800 mg de Victrelis. Boceprevir é administrado como uma mistura aproximadamente igual de dois diastereómeros que rapidamente se interconvertem no plasma. No estado estacionário, a taxa de exposição para os dois diastereómeros é, aproximadamente, 2:1, sendo o diastereómero predominante aquele que é farmacologicamente ativo.

Biotransformação

Estudos *in vitro* indicam que o boceprevir é primariamente metabolizado, através da via mediada pela aldoceto redutase (AKR), a metabolitos ceto-reduzidos que são inativos para o VHC. Após uma dose única de 800 mg de boceprevir- C^{14} por via oral, os metabolitos em circulação em maior quantidade constituíam numa mistura diastereomérica de metabolitos ceto-reduzidos com uma exposição média, aproximadamente, 4 vezes maior do que o boceprevir. Boceprevir sofre ainda, com uma menor extensão, metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4/5.

Eliminação

Boceprevir é eliminado com um tempo de semivida plasmática médio ($t_{1/2}$) de, aproximadamente, 3,4 horas. Boceprevir tem uma depuração total média (CL/F) de, aproximadamente, 161 l/h. Após uma dose oral única de 800 mg de boceprevir- C^{14} , aproximadamente 79% e 9% da dose foi excretada nas fezes e na urina, respetivamente, com, aproximadamente, 8% e 3% do carbono radioativo doseado a ser eliminado como boceprevir nas fezes e urina. Os dados indicam que boceprevir é eliminado primariamente pelo fígado.

Populações especiais

Compromisso hepático

Num estudo com doentes com vários graus de compromisso hepático crónico estável (ligeiro, moderado e grave), não foram encontradas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos, não sendo recomendado nenhum ajuste da dose. Para informação adicional sobre a utilização de Victrelis em doentes com doença hepática avançada, ver secção 4.4.

Compromisso renal

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre doentes num estado terminal da doença renal (ESRD) e indivíduos saudáveis. Boceprevir não é

eliminado através da diálise. Não é necessário o ajuste da dose nestes doentes nem em doentes com qualquer grau de compromisso renal.

Sexo

Não foram observadas nos estudos de fase III em doentes adultos diferenças na farmacocinética relacionadas com o sexo.

Raça

A análise de farmacocinética do Victrelis indicou que a raça não teve efeitos aparentes na exposição ao medicamento.

Idade

A análise de farmacocinética do Victrelis indicou que a idade não teve efeitos aparentes na exposição ao medicamento.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo *in vitro* em fibras de Purkinje do cão, boceprevir prolongou a duração do potencial de ação de forma dependente do inverso da frequência; a sua relevância clínica continua incerta.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, o boceprevir demonstrou degeneração testicular em ratos com exposições sistémicas inferiores às humanas nas doses terapêuticas recomendadas. Este efeito não se observou em ratinhos nem em macacos.

Boceprevir não foi genotóxico em vários ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo ensaios de mutagenicidade bacteriana, linfócitos do sangue periférico humano e micronúcleos dos ratinhos.

Em estudos de carcinogenicidade com a duração de 2 anos, não foi observada carcinogenicidade, mas houve um aumento da incidência de adenomas hepatocelulares em ratos, que não foi estatisticamente significativo, para exposições sistémicas 5,7 vezes maiores do que a registada em seres humanos com a dose terapêutica recomendada. Não foram observados adenomas nem carcinomas em ratos. Foi considerado que os tumores hepatocelulares se devem a indução enzimática e por isso não são relevantes para os seres humanos.

Foi demonstrado que o boceprevir/derivados do medicamento foram transferidos para o leite de ratos lactantes. Estima-se que a exposição ao boceprevir em crianças amamentadas seja inferior a 1 % da dose administrada.

Em ratos, o boceprevir induziu efeitos reversíveis na fertilidade e no desenvolvimento embrionário precoce em ratos fêmea, com um nível de exposição 1,2 vezes a exposição humana na dose terapêutica recomendada. Foi também observada a diminuição na fertilidade em ratos macho, provavelmente como consequência de degeneração testicular (não foi observada degeneração testicular em ratinhos nem em macacos). Boceprevir demonstrou ser desprovido de potencial embrionário ou teratogénico em ratos e coelhos em doses materno-tóxicas.

Dados obtidos em ratos jovens sugerem que o perfil farmacocinético do boceprevir seja diferente nos ratos adultos, provavelmente como consequência da imaturidade de algumas vias metabólicas. Não estão disponíveis dados de exposição clínica pediátrica (ver secção 4.2).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Lauril sulfato de sódio
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Amido pré-gelificado
Estearato de magnésio

Corpo da cápsula:

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão vermelha contendo:

Shellac
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservação pelo farmacêutico

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservação pelo cliente

- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C) até ao fim do prazo de validade
- OU
- Conservar fora do frigorífico a temperatura igual ou inferior a 30°C durante um período máximo de 3 meses até ao fim do prazo de validade. Após este período o medicamento deve ser rejeitado.

Conservar no blister original para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policlorotrifluoroetileno/PVC/Alumínio, contendo 4 cápsulas por cada cavidade do blister. Cada cavidade do blister é selada termicamente com uma película descolável numa configuração de 3 cavidades por blister.

Tamanho da embalagem: caixa de cartão com 84 cápsulas e embalagem múltipla contendo 336 (4 caixas de cartão com 84) cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck, Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/704/001
EU/1/11/704/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de julho de 2011
Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que todos os médicos que se espera que prescrevam ou utilizem Victrelis, recebam um conjunto informativo destinado a profissionais de saúde que contenha o seguinte:

- Os Materiais Educacionais para o Médico (MEM)
- O Resumo das Características do Medicamento (completo)
- O Folheto Informativo

Os MEM devem conter os seguintes elementos-chave:

Informação detalhada sobre o risco de alterações hematológicas (em particular anemia) associada ao Victrelis, que consiste na descrição atual das alterações hematológicas em termos de frequência e tempo de início e sintomas clínicos relacionados

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem secundária com Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas
boceprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de boceprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 336 cápsulas (4 embalagens de 84)
84 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO



Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Não pressione o blister.
Tomar com alimentos.
Para tomar 3 vezes por dia: manhã, tarde e noite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**Conservação pelo farmacêutico**

Conservar no frigorífico.

Conservação pelo doente

- Conservar no frigorífico até ao final do prazo de validade.

OU

- Conservar fora do frigorífico a temperatura igual ou inferior a 30°C durante um período máximo de 3 meses até ao fim do prazo de validade.

Conservar no blister original para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/704/001 336 cápsulas
EU/1/11/704/002 84 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lo.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vitreliis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem interior sem Blue Box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas
boceprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de boceprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 cápsulas. Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO



Via oral.
Não pressione o blister.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

- Conservar no frigorífico até ao final do prazo de validade.
- OU
- Conservar fora do frigorífico a temperatura igual ou inferior a 30°C durante um período máximo de 3 meses até ao fim do prazo de validade.

Conservar no blister original para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/704/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Victrelis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitreliis 200 mg cápsulas
boceprevir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS



Abrir aqui

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Victrelis 200 mg cápsulas boceprevir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Victrelis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Victrelis
3. Como tomar Victrelis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Victrelis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Victrelis e para que é utilizado

O que é Victrelis

Victrelis contém o componente ativo boceprevir que ajuda a combater a infeção pelo vírus da Hepatite C parando a multiplicação do vírus. Victrelis deve ser sempre utilizado em conjunto com outros dois medicamentos. Estes medicamentos são o peginterferão alfa e a ribavirina. Victrelis não deve ser utilizado isoladamente (sozinho).

Para que é utilizado Victrelis

Victrelis, em conjunto com peginterferão alfa e ribavirina, é utilizado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da Hepatite C em adultos (também chamada infeção pelo VHC). Victrelis pode ser utilizado em adultos que nunca tenham feito tratamento para a infeção pelo VHC ou em adultos que tenham sido tratados anteriormente com outros medicamentos chamados "interferões" e "interferões peguillados".

Como atua o Victrelis

Victrelis inibe a replicação direta do vírus e contribui desta forma para diminuir a quantidade de vírus da hepatite C no seu corpo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Victrelis

Não tome Victrelis em associação com peginterferão alfa e ribavirina:

- se tem **alergia** ao boceprevir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6)
- se está **grávida**
- se tiver uma doença chamada "hepatite autoimune"
- se está a tomar bepridilo, pimozida, lurasidona, midazolam oral, triazolam oral, sinvastatina, lovastatina, alfuzosina, silodosina, medicamentos do tipo da ergotamina (tais como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina ou metilergonovina), lumefantrina, halofantrina, quetiapina e inibidores da tirosina cinase.

Não tome Victrelis se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Victrelis.

Nota: Por favor ler também a secção "Não tome" do Folheto Informativo dos medicamentos peginterferão alfa e da ribavirina antes de começar a tomar Victrelis.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico, antes de começar a tomar o medicamento se:

- alguma vez teve um problema no sangue, tal como **anemia** (quando tem falta de glóbulos vermelhos saudáveis do sangue que transportam oxigénio para os nossos órgãos).
- alguma vez teve um problema no sangue, tal como neutropenia (falta de um tipo específico de glóbulos brancos). A neutropenia afeta a capacidade do organismo combater as infeções.
- alguma vez teve um problema no sangue, tal como pancitopenia (uma combinação de baixo número de plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos)
- tem atualmente ou teve uma infeção com o vírus da hepatite B, pois o seu médico pode querer vigiá-lo de forma mais frequente
- tem insuficiência hepática (a função do seu fígado está diminuída)
- tem algum outro problema no **fígado** em adição à hepatite C crónica
- tem **VIH** (vírus da imunodeficiência humana) ou alguma vez teve algum outro problema com o seu sistema imunitário
- recebeu um transplante de órgão
- tem hepatite C que não seja do genótipo 1
- é um doente que teve falência do tratamento anterior com um inibidor da protease do VHC
- tem, ou alguém na sua família tem batimento irregular do coração, especialmente uma doença chamada "prolongamento do intervalo QT"
- tem quantidades baixas de potássio no sangue (hipocalcemia).

Se alguma das situações anteriores se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Victrelis.

Foram notificadas reações alérgicas graves durante a toma da associação de Victrelis com ribavirina e peginterferão alfa. Para mais informações ver "Efeitos secundários possíveis".

Testes

O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue regularmente. Estas análises ao sangue são feitas por várias razões:

- para o seu médico perceber se o tratamento está a resultar
- para ajudar o seu médico a determinar durante quanto tempo irá ser tratado com Victrelis
- para identificar efeitos secundários.

Outros medicamentos e Victrelis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou plantas medicinais.

Particularmente, não tome Victrelis se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- alfuzosina e silodosina – utilizados para tratar os sintomas do aumento do tamanho da próstata
- bepridilo – utilizado para problemas no coração
- pimozida ou lurasidona – utilizado para problemas de saúde mental
- midazolam oral ou triazolam oral – sedativo, dado por via oral
- estatinas – sinvastatina ou lovastatina
- medicamentos tipo 'ergot', tal como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina ou metilergonovina – utilizados para tratar a enxaqueca ou dor de cabeça latejante
- lumefantrina e halofantrina – medicamentos utilizados para o tratamento da malária
- quetiapina – utilizado para tratar a esquizofrenia, distúrbios bipolares e distúrbios depressivos graves
- inibidores da tirosina cinase – medicamentos utilizado no tratamento do cancro

Não tome Victrelis se está a tomar algum dos medicamentos anteriores. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Victrelis.

Informe ainda o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar:

- medicamentos contraceptivos - drospirenona
- medicamentos indutores do CYP3A4 (tais como antibiótico - rifampicina, medicamentos anticonvulsivantes - carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)
- medicamentos antiarrítmicos – amiodarona, quinidina
- medicamentos antimicrobianos – pentamidina
- alguns neurolépticos
- medicamentos antifúngicos – cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa do VIH – efavirenz, etravirina
- inibidores da protease do VIH – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- sedativos intravenosos – benzodiazepinas (por exemplo alprazolam, midazolam, diazepam)
- imunossupressores – tacrolimus, sirolimus, ciclosporina
- estatinas específicas – atorvastatina ou pravastatina
- metadona
- terapia de substituição hormonal – medicamentos à base de estrogénios
- medicamentos utilizados para diminuir a tensão arterial – bloqueadores da entrada de cálcio (ex.: amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nifedipina, verapamilo)
- medicamentos usados no tratamento dos sintomas de hiperplasia da próstata (aumento do tamanho da próstata) – doxazosina e tansulosina
- varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

Gravidez e aleitamento

A gravidez deve ser evitada devido à utilização de Victrelis com ribavirina. A ribavirina pode prejudicar gravemente o seu bebé antes do nascimento. Desta forma, você e seu parceiro têm que tomar **precauções especiais** durante a sua atividade sexual caso exista possibilidade de ocorrer uma gravidez:

– se é uma **mulher** em idade fértil a tomar ribavirina:

terá que obter resultados negativos no teste de gravidez efetuado antes do início do tratamento, mensalmente durante o tratamento e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Tem que usar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar ribavirina e no período de 4 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico.

– se é um **homem** a tomar ribavirina:

não tenha relações sexuais com uma mulher grávida sem **utilizar um preservativo**. O preservativo diminuirá a possibilidade de libertar ribavirina no corpo da mulher.

Se a sua parceira sexual não estiver grávida mas estiver em idade fértil, terá que efetuar um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Você ou a sua parceira sexual do sexo feminino terão que utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com este medicamento e no período de 7 meses após terminar o tratamento. Deverá discutir este assunto com o seu médico.

É possível que o boceprevir seja excretado no leite materno. Se estiver a amamentar, o seu médico irá aconselhá-la a parar a amamentação ou a descontinuar o Victrelis enquanto amamenta.

Nota: Por favor ler também a secção "Gravidez e aleitamento" do Folheto Informativo do peginterferão alfa e ribavirina antes de começar a tomar Victrelis.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Victrelis não afeta a sua capacidade de conduzir ou de utilizar ferramentas ou máquinas. Contudo, a combinação do tratamento de Victrelis, peginterferão alfa e ribavirina pode fazer com que se sinta cansado, a desmaiar, com a sensação de andar com a cabeça à roda, alterações na tensão arterial, confuso ou com dificuldade em ver claramente. Se isto acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Victrelis contém lactose

Victrelis contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que não consegue tolerar ou digerir alguns açúcares (tem intolerância a algum açúcar), tal como deficiência de lactase de Lapp, ou mal-absorção de glucose-galactose, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Victrelis

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada de Victrelis é 4 cápsulas três vezes por dia (um total de 12 cápsulas por dia). Tome as cápsulas de manhã, à tarde e à noite com uma refeição ou com um lanche ligeiro. A toma sem alimentos pode comprometer seriamente a possibilidade de sucesso do tratamento.

Como tomar este medicamento

- Retire a película de forma a chegar à cápsula – não pressione a cápsula contra o blister, pois pressionando a cápsula contra a embalagem pode partir a cápsula.
- Tome o medicamento pela boca.
- Este medicamento deve ser tomado com uma refeição ou com um lanche ligeiro.
- Victrelis é sempre tomado em associação com peginterferão alfa e ribavirina.
- A duração de administração destes medicamentos irá depender da sua resposta e do seu plano de tratamento.

Nota: Por favor ler também a secção "Efeitos secundários possíveis" dos Folhetos Informativos do peginterferão alfa e ribavirina antes de começar a tomar Victrelis.

Se tomar mais Victrelis do que deveria

Se tomar mais Victrelis do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se de imediato para a urgência do hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Victrelis

- Se se esquecer de tomar uma dose e faltam mais de 2 horas para a sua próxima toma, tome a dose em falta com alimentos. Continue depois a tomar normalmente.
- Contudo se faltarem menos de 2 horas para a próxima toma, deixe passar a dose em falta.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se tiver dúvidas sobre como agir, fale com o seu médico.

Se parar de tomar Victrelis

Não pare de tomar Victrelis até que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico, pois o seu tratamento pode não funcionar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem acontecer com este medicamento.

Pare de tomar Victrelis e dirija-se ao seu médico de imediato caso detete algum dos seguintes efeitos secundários graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Dificuldade em respirar ou engolir, ruídos respiratórios, urticária, comichão, inchaço da sua face, olhos, lábios, língua ou garganta – estes sintomas são sinal de uma reação alérgica.

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

Geral: dor de cabeça; calafrios, febre; mal-estar (náuseas); sintomas tipo gripe; tonturas; falta de energia; dificuldade em dormir; pouco apetite, perda de peso; falta de ar

Boca, nariz ou garganta: tosse; boca seca; paladar estranho

Pele e cabelo: pele seca, comichão, erupção na pele; perda ou enfraquecimento do cabelo

Articulações e músculos: fraqueza não habitual; articulações inchadas e doloridas, dor nos músculos não causada por exercício físico

Estômago e intestino: diarreia; enjojo (vômitos)

Doença mental: ansiedade; sensação de tristeza profunda ou desvalorização pessoal (depressão); irritabilidade, tensão e cansaço

Sangue: baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue (anemia), diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue – os sintomas podem incluir sensação de cansaço, dor de cabeça, ter falta de ar ao praticar exercício físico; baixa contagem de neutrófilos (neutropenia), baixo número de glóbulos brancos do sangue – os sintomas podem incluir ter mais infeções do que o normal – incluindo febre, calafrios graves, dor de garganta e úlceras (feridas) na boca.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

Geral: tremores; desmaio; dificuldade em respirar; sentir sede; problemas em dormir; dor de cabeça latejante; mal-estar geral; sentir-se a andar à roda

Olhos ou ouvidos: olhos secos; zumbido nos ouvidos; alterações da visão

Boca, nariz ou garganta: dor na boca, dor de dentes; dor ao engolir; sangramento do nariz, nariz entupido; alteração do cheiro, feridas e manchas na boca; sentir muita sede, com boca ou pele seca; inchaço da glândula tireoideia, pescoço ou cordas vocais; baixa atividade da glândula tireoide; feridas ou inchaço na boca, sensação de queimadura na língua; sensação de tensão ou congestão no nariz, bochechas e atrás dos olhos – algumas vezes com dor latejante, febre ou nariz entupido (sinusite)

Pele e cabelo: frieiras, formigueiro ou dormência na pele; sensibilidade ou sensação ao toque diminuída; erupção cutânea, erupção cutânea irregular, pele vermelha; erupção cutânea avermelhada com bolhas de pus; pele vermelha, quente e frágil, por vezes acompanhada por febre e calafrios; transpiração aumentada; doença da pele com manchas vermelhas espessas – muitas vezes acompanhadas de descamação

Articulações e músculos: espasmos musculares; sentir-se cansado, fraqueza muscular, sensação de frio; dor nas costas, dor no pescoço, dor nos braços ou pernas

Estômago e intestino: dor de estômago e na parte superior direita do estômago ou costas; sensação de ardor no estômago; sensação de inchaço, eructação (arrotar)

Ânus: gases (flatulência); hemorroidas; prisão de ventre (obstipação)

Urinários: urinar mais vezes do que o normal

Sexuais: diminuição do desejo sexual; dificuldade em conseguir ou manter uma ereção

Doença mental: alterações de humor, sentir-se agitado; perda de memória, dificuldade de concentração

Peito: dificuldade em respirar; desconforto no peito, dor no peito; sensação de peso no peito com dificuldade em respirar ou com ruídos respiratórios

Coração ou circulação: batimento do coração acelerado ou irregular; pressão arterial alta ou baixa

Sangue: diminuição do número de plaquetas no sangue – os sintomas podem incluir sangrar ou formar nódos negras mais facilmente do que o normal; níveis de açúcar (glucose) no sangue elevados; níveis de triglicéridos no sangue elevados; níveis de ácido úrico no sangue elevados; uma combinação de baixo número de plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos (pancitopenia); uma diminuição acentuada do número de neutrófilos (agranulocitose)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Geral: tonturas; artrite; maior tendência para sangrar; gânglios inchados no pescoço, na axila ou na virilha; sensação de queimadura intensa ou dor com pontada; sensibilidade aumentada à luz, ao som, às sensações, ao sabor dos alimentos; diabetes

Olhos ou ouvidos: olho cor-de-rosa; dor nos olhos; surdez; problemas em ouvir; inchaço à volta da pálpebra; lacrimejo aumentado; corrimento do ouvido ou olho; sensação anormal à volta do olho, mancha vermelha na parte branca do olho; parte branca do olho ou da pele amarelados.

Boca, nariz ou garganta: rouquidão, lábios ou garganta secos; gengivas doridas ou a sangrar; sensibilidade ou dor nos dentes; língua inchada, descolorada, ou com aftas; língua empolada (com bolhas); dor intensa ao engolir; dor no peito junto aos pulmões; dor no peito que piora com a inspiração profunda; salivação não controlada; elevada atividade da glândula tiroide

Pele e cabelo: urticária; ferida aberta; intolerância ao calor; pele da cara marcadamente vermelha; face pálida; pele amarelada; erupção cutânea devido à luz do sol; feridas que não cicatrizam facilmente

Pés, mãos, pernas ou braços: sensação de dor, dormência, formigamento ou picadas; coágulos sanguíneos numa veia; sensação de frio no braço ou perna; inflamação com dor nas articulações, mais comum no pé (gota)

Estômago ou intestino: dor na parte de baixo do estômago; pancreatite

Urinários: dor ao urinar (passar urina); sensação de ardor ou dificuldade ao urinar; urinar várias vezes durante a noite

Reto ou ânus: comichão no ânus; dificuldade em passar as fezes ou fezes descoloradas; movimentos intestinais mais frequentes; alargamento do ânus

Sexuais: falha do período menstrual; período menstrual abundante ou prolongado; sangramento do útero (ou seja: prolongado > 7 dias ou sangramento excessivo com intervalos irregulares ou mais frequentes do que o normal; sangramento que ocorre em mulheres pós-menopausa, pelo menos 6 meses a 1 ano após cessação dos ciclos menstruais).

Doença mental: fúria; atitude ou comportamento hostil; comportamento ameaçador; problemas de abuso de substâncias; comportamento anormal; sensação de confusão; pensamentos suicidas; medo intenso ou apreensão súbita; sensação de perseguição; dificuldade em resolver os problemas

Músculos: dor nos ossos; dor localizada ou generalizada

Peito: pneumonia

Coração ou circulação: batimento cardíaco acelerado ou anormal; doença cardíaca causada por má circulação do sangue no coração

Sangue: níveis baixos de potássio no sangue; níveis elevados de cálcio no sangue

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

Geral: dificuldade em respirar ou engolir; tumor da tiroide; infeção no sangue; inchaço ou caroços nalguns órgãos do corpo; doença que aumenta a paralisia muscular; doença do cérebro – os sintomas podem incluir dor de cabeça e febre, paralisia de uma parte do corpo, torcicolo ou sensibilidade à luz

Olhos ou ouvidos: dor no ouvido

Pele e cabelo: pele avermelhada; infeção bacteriana da pele

Estômago e intestino: problemas em digerir a comida; vomitar sangue; vomitar, diarreia e dor grave no canto superior direito do estômago (abdominal)

Sexuais: diminuição da quantidade de esperma

Doença mental: alterações de humor; sentimento de que a vida se desmorona; ver, sentir ou ouvir coisas que não existem (alucinações), ideias de se matar (suicídio), tentativa de se matar; sensação de alegria extrema (mania) seguida de tristeza profunda ou de desvalorização pessoal

Peito: sentir falta de ar quando está deitado; infecção grave nos pulmões tipo pneumonia; dor aguda no peito que piora ao respirar; dor por trás do osso do peito que se pode espalhar para o pescoço e ombros

Coração e circulação: ataque cardíaco; parar de respirar; coágulos de sangue na perna ou braço; diminuição da circulação de sangue para partes do cérebro (por ex.: tonturas, visão dupla ou fraqueza nos dois lados do corpo).

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Pele e cabelo: erupções graves na pele, as quais podem ser acompanhadas por febre, fadiga, inchaço da face ou dos gânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos no sangue), efeitos no fígado, rins ou pulmões (uma reação chamada DRESS); reação grave na pele, incluindo formação de bolhas ou descamação da pele (uma reação chamada síndrome de Stevens-Johnson)

Rim: compromisso renal (geralmente reversível após conclusão do tratamento)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Victrelis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservação pelo farmacêutico

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservação pelo doente

- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C) até ao fim do prazo de validade.

OU

- Conservar fora do frigorífico a temperatura igual ou inferior a 30°C durante um período máximo de 3 meses até ao fim do prazo de validade. Depois deste período o medicamento deve ser rejeitado.

Conservar no blister original para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Victrelis

- A substância ativa é boceprevir. Cada cápsula contém 200 mg de boceprevir.

- Os outros componentes são laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, lactose monohidratada, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171), gelatina e shellac.

Qual o aspeto de Victrelis e conteúdo da embalagem

As cápsulas têm uma capa castanho-amarelado com o logo "MSD" impresso a tinta vermelha e um corpo esbranquiçado com "314" impresso a tinta vermelha.

Blisters descoláveis contendo 12 cápsulas (3x4 blisters).

Tamanho da embalagem: caixa de cartão com 84 cápsulas e embalagem múltipla contendo 336 (4 caixas de 84) cápsulas.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Reino Unido

Fabricante

SP Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 235 010 111
dpoc_czechislovak@merck.com

Denmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado