

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Victrelis 200 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține boceprevir 200 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 56 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Fiecare capsulă are un cap opac de culoare brun-gălbuie, cu logo-ul „MSD” imprimat cu cerneală roșie și un corp opac, de culoare aproape albă, care are imprimat cu cerneală roșie codul „314”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Victrelis este indicat în tratamentul hepatitei cronice virale tip C (HCC), genotipul 1, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, la pacienții adulți cu boală hepatică compensată, la care nu s-a administrat anterior tratament sau care nu au răspuns la tratamentul anterior (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Victrelis trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a hepatitelor cronice cu virus C.

### Doze

Victrelis trebuie să fie administrat în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Înainte de inițierea tratamentului cu Victrelis, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină (PR).

Doza recomandată de Victrelis este 800 mg, administrată per os, de trei ori pe zi, împreună cu alimente (o masă sau o gustare ușoară). Doza maximă zilnică de Victrelis este 2400 mg. Administrarea fără alimente poate fi asociată cu o pierdere a eficacității datorită expunerii suboptimale.

Pacienții care nu au ciroză hepatică și la care nu s-a administrat anterior tratament sau care nu au răspuns la tratamentele anterioare

Următoarele recomandări privind dozajul diferă la unele subgrupuri față de dozajul care a fost studiat în studiile clinice de fază 3 (vezi pct. 5.1).

Tabel 1

Durata tratamentului pe baza recomandărilor terapiei ghidate de răspunsul la tratament (TGR) la pacienții care nu au ciroză hepatică și la care nu s-a administrat anterior tratament sau care nu au răspuns la tratamentele anterioare cu interferon și ribavirină

	EVALUARE* (Niveluri ARN-VHC <sup>†</sup> )		CONDUITĂ
	La săptămâna de tratament 8	La săptămâna de tratament 24	
<b>Pacienți la care nu s-a administrat tratament anterior</b>	Nedetectabil	Nedetectabil	<i>Durata tratamentului = 28 săptămâni</i> 1. Administrarea de peginterferon alfa și ribavirină timp de 4 săptămâni, și apoi 2. Continuarea cu toate cele trei medicamente (peginterferon alfa și ribavirină [PR] + Victrelis) și finalizarea în cursul săptămânii de tratament 28 (ST 28).
	Detectabil	Nedetectabil	<i>Durata tratamentului = 48 săptămâni</i> 1. Administrarea de peginterferon alfa și ribavirină timp de 4 săptămâni, și apoi 2. Continuarea cu toate cele trei medicamente (PR + Victrelis) și oprirea tratamentului în cursul ST 36; și apoi 3. Administrarea de peginterferon alfa și ribavirină și finalizarea în cursul ST 48.
<b>Pacienți care nu au răspuns la tratamentele anterioare</b>	Nedetectabil	Nedetectabil	<i>Durata tratamentului = 48 săptămâni</i> 1. Administrarea de peginterferon alfa și ribavirină pentru 4 săptămâni, și apoi 2. Continuarea cu toate cele trei medicamente (PR + Victrelis) și oprirea tratamentului în cursul ST 36, și apoi 3. Administrarea de peginterferon alfa și ribavirină și finalizarea în cursul ST 48.
	Detectabil	Nedetectabil	
<p><b>*Reguli de întrerupere</b>                      Se va întrerupe administrarea schemei cu cele trei medicamente, dacă pacientul prezintă concentrații de acid nucleic al virusului hepatitic C (ARN-VHC) mai mari sau egale cu 1000 UI/ml la ST 8.                      Se va întrerupe administrarea schemei cu cele trei medicamente, dacă pacientul prezintă concentrații de ARN-VHC mai mari sau egale cu 100 UI/ml la ST 12.                      Se va întrerupe administrarea schemei de tratament cu cele trei medicamente, dacă pacientul este confirmat cu niveluri detectabile de ARN-VHC la ST 24.</p> <p><sup>†</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatice ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman 2.0 cu o limită de detecție de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml.  <sup>‡</sup> Această schemă a fost testată doar la subiecții care nu au răspuns la tratamentele anterioare și care erau tardiv respondenți (vezi pct. 5.1).</p>			

### Toți pacienții care au ciroză hepatică și respondenții nuli

- Durata recomandată de tratament este de 48 săptămâni: 4 săptămâni de tratament cu cele două medicamente cu peginterferon alfa + ribavirină + 44 săptămâni de tratament cu cele trei medicamente cu peginterferon alfa + ribavirină + Victrelis. (Pentru toți pacienții a se consulta regulile de întrerupere din Tabelul 1.)
  - o Durata tratamentului cu trei medicamente după cele 4 săptămâni de tratament cu două medicamente nu trebuie să fie mai mică de 32 săptămâni. Având în vedere riscul adițional de reacții adverse la Victrelis (în special anemia); în cazul în care pacientul nu tolerează tratamentul, trebuie luată în considerare continuarea timp de 12 săptămâni a tratamentului cu două medicamente pentru ultimele 12 săptămâni de tratament în locul terapiei cu trei medicamente (vezi pct. 4.8 și 5.1). Pentru informații suplimentare privind utilizarea Victrelis la pacienții cu boală hepatică avansată, vezi pct. 4.4.

### Pacienții cu răspuns slab la interferon

La pacienții cu răspuns slab la interferon (definit ca scăderea ARN-VHC  $< 1\text{-log}_{10}$  în ST 4) utilizarea terapiei triple trebuie luată în considerare în funcție de fiecare caz în parte, deoarece probabilitatea de obținere a unui răspuns virusologic susținut (RVS) utilizând terapia triplă este mai mică în acești pacienți (vezi pct. 5.1).

### Doze omise

Dacă pacientul a uitat administrarea unei doze și au mai rămas mai puțin de 2 ore până la următoarea, doza uitată nu mai trebuie administrată.

Dacă pacientul a uitat administrarea unei doze și mai sunt 2 sau mai multe ore până la următoarea, pacientul trebuie să administreze doza omisă cu alimente și apoi se reia schema normală de dozaj.

### Scăderea dozei

Nu este recomandată scăderea dozei de Victrelis.

Dacă pacientul prezintă o reacție adversă severă, posibil determinată de peginterferon alfa și/sau ribavirină, dozele de peginterferon alfa și/sau ribavirină trebuie scăzute. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină pentru informații suplimentare cu privire la scăderea și/sau întreruperea dozei de peginterferon alfa și/sau ribavirină. Victrelis nu trebuie administrat decât în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină.

### Reguli de întrerupere

Întreruperea tratamentului este recomandată la toți pacienții cu 1) concentrații de ARN-VHC mai mari sau egale cu 1000 UI pe ml la ST 8; sau 2) concentrații de ARN-VHC mai mari sau egale cu 100 UI pe ml la ST 12, sau 3) concentrații detectabile, confirmate, de ARN-VHC la ST 24.

### Grupe speciale de pacienți

#### Pacienți vârstnici

Studii clinice efectuate cu boceprevir nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al subiecților mai tineri. Altă experiență clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și cele ale pacienților mai tineri (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Victrelis la pacienții cu insuficiență renală indiferent de stadiu (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Victrelis la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă. Boceprevir nu a fost studiat la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (vezi pct. 5.2). Pentru informații suplimentare privind utilizarea Victrelis la pacienții cu boală hepatică avansată, vezi pct. 4.4.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Victrelis la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Pentru a lua capsulele, trebuie dezlipită folia blisterului. Victrelis se administrează per os împreună cu alimente (o masă sau o gustare ușoară).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu hepatită autoimună.
- Administrarea concomitentă cu medicamente, ale căror clearance-uri hepatice depind în proporție mare de sistemul CYP3A4/5 și pentru care creșterea concentrației plasmatice este asociată cu reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol, cum sunt medicamentele administrate per os: midazolam și triazolam, bepridil, pimoziid, lurasidonă și melantrină, halofantrină, inhibitori de tirozin kinază, simvastatină, lovastatină, quetiapină și alfuzosin, silodosin și derivații de ergot (dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină) (vezi pct. 4.5).
- Sarcină (vezi pct. 4.6).

Pentru informații suplimentare a se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Anemie

Debutul anemiei a fost raportat în timpul tratamentului cu peginterferon alfa și ribavirină până la săptămâna 4 de tratament. Adăugarea de voceprevir la tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină este asociată cu o scădere suplimentară a concentrației de hemoglobină cu aproximativ 1 g/dl până la săptămâna 8 de tratament comparativ cu schema standard (vezi pct. 4.8). În studii clinice efectuate cu Victrelis în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, comparativ cu cele efectuate doar cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, timpul median de la inițierea tratamentului până la apariția valorilor hemoglobinei mai mici de 10 g/dl a fost similar (71 zile cu un interval de 15-337 zile și respectiv 71 zile cu un interval de 8-337 zile). Hemoleucograma completă (cu formula leucocitară) trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și în săptămânile de tratament 2, 4, 8, 12 și trebuie monitorizată atent în alte momente de timp, în funcție de starea clinică. Dacă hemoglobina este < 10 g/dl (sau < 3,2 mmol/l) se poate recomanda abordarea terapeutică a anemiei (vezi pct. 4.8).

Scăderea dozei de ribavirină este strategia promovată pentru abordarea terapeutică a anemiei apărute în urma tratamentului (vezi pct. 5.1). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații privind scăderea dozei și/sau încetarea administrării de ribavirină. În cazul în care este necesară întreruperea definitivă a administrării de ribavirină, atunci trebuie întreruptă și administrarea de peginterferon alfa și Victrelis.

Într-un studiu comparând utilizarea scăderii dozei de ribavirină și utilizarea factorilor de stimulare a eritropoezei în abordarea terapeutică a anemiei apărute în urma tratamentului, utilizarea factorilor de stimulare a eritropoezei a fost asociată cu un risc crescut de evenimente tromboembolice (vezi pct. 5.1).

## Neutropenie

Adăugarea de boceprevir la peginterferon alfa-2b și ribavirină a determinat o incidență mai mare a neutropeniei și neutropenie gradul 3-4 comparativ cu administrarea doar de peginterferon alfa-2b și ribavirină (vezi pct. 4.8).

Frecvența infecțiilor severe sau amenințătoare de viață tinde să fie mai mare la pacienții din brațul care conține boceprevir față de pacienții din brațul de control. Hemoleucograma completă (cu formula leucocitară) trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și în săptămânile de tratament 2, 4, 8, 12 și trebuie monitorizată atent în alte momente de timp, în funcție de starea clinică. Scăderea numărului de neutrofile poate necesita reducerea dozei de peginterferon alfa sau întreruperea tratamentului. În cazul în care este necesară întreruperea definitivă a administrării de peginterferon alfa, atunci trebuie întreruptă și administrarea de ribavirină și Victrelis. Se recomandă evaluarea și tratamentul prompt al infecțiilor.

*Administrarea asociată cu peginterferon alfa-2a comparativ cu asocierea cu alfa-2b:*

Asocierea de boceprevir cu peginterferon alfa-2a și ribavirină a fost asociată cu o rată mai mare a neutropeniei (incluzând neutropenia gradul 4) și o rată mai mare de infecții, în comparație cu asocierea de boceprevir cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul peginterferon alfa.

## Pancitopenie

Cazuri de pancitopenie au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat Victrelis în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină. Hemoleucograma completă (cu formula leucocitară) trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și în săptămânile de tratament 2, 4, 8, 12 și trebuie monitorizată atent în alte momente de timp, în funcție de starea clinică.

## Hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate grave, acute (de exemplu urticarie, angioedem) au fost observate în timpul tratamentului asociat cu Victrelis, peginterferon alfa și ribavirină. Dacă apare o astfel de reacție, tratamentul asociat trebuie oprit și trebuie instituit imediat tratament medical corespunzător (vezi pct. 4.3 și 4.8).

## Pacienți cu boală hepatică avansată

Siguranța și eficacitatea administrării Victrelis în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină nu au fost studiate la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Pentru contraindicația la pacienții cu boală hepatică decompensată, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa.

Hipalbuminemia și numărul scăzut de trombocite, precum și infecțiile severe, au fost identificate ca factori predictivi de complicații severe ale bolii hepatice.

Victrelis în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină nu este recomandat la pacienții care prezintă la momentul inițial număr de trombocite  $< 100000/\text{mm}^3$  și/sau albumină serică  $< 35 \text{ g/l}$  și/sau semne de coagulopatie (raportul internațional normalizat (INR)  $> 1,7$ ). Dacă tratamentul este inițiat, se recomandă o monitorizare foarte atentă pentru apariția semnelor de infecții și de deteriorare a funcției hepatice.

### Medicamentele care conțin drosiprenonă

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții care utilizează medicamente care conțin drosiprenonă, cu afecțiuni care predispun la hiperkaliemie, sau la pacienții care utilizează diuretice care economisesc potasiul. Trebuie luată în considerare utilizarea altor metode de contracepție (vezi pct. 4.5).

### Monoterapia cu inhibitori de protează VHC

Pe baza rezultatelor din studiile clinice, Victrelis nu trebuie administrat în monoterapie datorită probabilității ridicate de rezistență crescută în absența asocierii cu tratamentul anti-VHC (vezi pct. 5.1).

Nu se cunoaște ce efect va avea tratamentul cu Victrelis asupra activității inhibitorilor de protează VHC administrați ulterior, incluzând readministrarea tratamentului cu Victrelis.

### Analize de laborator

Pentru recomandări privind analizele de laborator la momentul inițial, în timpul tratamentului și după tratament, incluzând testare hematologică, biochimică (inclusiv teste funcționale hepatice) și de sarcină, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină.

Concentrațiile de ARN-VHC trebuie monitorizate în săptămânile de tratament 8, 12 și 24, precum și în alte momente de timp, în funcție de starea clinică indicată.

Hemoleucograma completă (cu formula leucocitară) trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și în săptămânile de tratament 2, 4, 8, 12 și trebuie monitorizată atent în alte momente de timp, în funcție de starea clinică.

### Administrarea la pacienți infectați concomitent cu HIV

Boceprevir, administrat în asocierie cu peginterferon alfa și ribavirină, a fost evaluat la un număr total de 98 pacienți (64 în brațul de tratament cu boceprevir) infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și VHC genotipul 1, la care nu s-a administrat anterior tratament pentru infecția cronică cu VHC (vezi pct. 4.8 și 5.1). Pentru informații cu privire la interacțiunile medicamentoase cu medicamente anti-retrovirale, vezi pct. 4.5.

### Administrarea la pacienții cu infecție concomitentă cu VHB

Siguranța și eficacitatea Victrelis, administrat în monoterapie sau în asocierie cu peginterferon alfa și ribavirină în tratamentul hepatitelor cronice virale tip C, genotipul 1, la pacienții co-infecțați cu virusul hepatitic B (VHB) și VHC, nu au fost studiate.

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă care nu se administrează în asocierie cu peginterferon alfa și ribavirină au fost raportate cazuri de reactivare a VHB, unele dintre acestea fiind letale. Unele cazuri au fost raportate, de asemenea, la pacienții cu infecție concomitentă cu virusurile hepatitice B și C tratați cu interferon (pentru mai multe informații privind reactivarea VHB la pacienții cu infecție concomitentă cu VHB și VHC tratați cu interferon, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa). Screening-ul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHB/VHC prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

### Administrarea la pacienții cu transplant de organ

Siguranța și eficacitatea Victrelis, administrat în monoterapie sau în asocierie cu peginterferon alfa și ribavirină în tratamentul hepatitelor cronice virale tip C, genotipul 1, la pacienții cu transplant hepatic sau de alte organe, nu au fost studiate (vezi pct. 4.5).

### Administrarea la pacienții cu genotipuri VHC altele decât genotipul 1

Siguranța și eficacitatea Victrelis, administrat în monoterapie sau în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină în tratamentul hepatitelor cronice cu genotipuri ale virusului hepatitic C altele decât genotipul 1, nu au fost stabilite.

### Administrarea la pacienții la care a eșuat tratamentul anterior cu un inhibitor de protează VHC

Siguranța și eficacitatea Victrelis, administrat în monoterapie sau în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină în tratamentul hepatitelor cronice virale tip C genotipul 1, nu au fost studiate la pacienții la care tratamentul a eșuat anterior cu Victrelis sau alți inhibitori de protează VHC.

### Inductorii puternici de CYP3A4

Nu este recomandată administrarea concomitentă de Victrelis cu inductorii puternici de CYP3A4 (rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină) (vezi pct. 4.5).

### Antagoniștii receptorilor alfa-1 adrenergici

Administrarea concomitentă a Victrelis cu alfuzosin și silodosin este contraindicată (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a Victrelis cu doxazosin și tamsulosin nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### Efecte proaritmice:

Datele disponibile (vezi pct. 5.3) recomandă precauție la pacienții care prezintă risc pentru prelungirea intervalului QT (prelungire congenitală a intervalului QT, hipocaliemie).

### Utilizarea la pacienți cu afecțiuni ereditare rare

Victrelis conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Victrelis este un inhibitor puternic al CYP3A4/5. Medicamentele metabolizate în principal de CYP3A4/5 pot atinge niveluri de expunere crescută atunci când sunt administrate împreună cu Victrelis, care le poate crește sau prelungi efectele terapeutice și reacțiile adverse (vezi Tabelul 3). *In vitro*, Victrelis nu inhibă sau induce alte enzime ale citocromului CYP450.

*In vitro*, s-a dovedit că boceprevir este un substrat pentru glicoproteina-P (P-gp) și pentru proteina rezistentă la necoplasmul de sân (BCRP). Există un potențial ca inhibitorii acestor transportori să crească concentrația de boceprevir; implicațiile clinice ale acestor interacțiuni nu sunt cunoscute. Un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă cu digoxină a demonstrat că boceprevir este un inhibitor slab al P-gp *in vivo*, crescând cu 19% expunerea la digoxină. Trebuie anticipată o creștere a concentrațiilor plasmatice ale substraturilor transportorului de eflux P-gp cum sunt digoxina sau dabigatranul (vezi tabelul 2).

Victrelis este parțial metabolizat de CYP3A4/5. Administrarea concomitentă de Victrelis cu medicamente care determină inducția sau inhibiția CYP3A4/5 poate crește sau scădea expunerea la Victrelis (vezi pct. 4.4).

Administrarea Victrelis, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, este contraindicată atunci când este administrat concomitent cu medicamente ale căror clearance este puternic dependent de CYP3A4/5, și ale căror concentrații plasmatice crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau amenințătoare de viață, cum sunt medicamentele administrate per os: midazolam și triazolam, bepridil, pimozid, lurasidonă, lumefantrină, halofantrină, inhibitori de tirozin kinază, simvastatină, lovastatină,



quetiapină, alfuzosin, silodosin și derivați de ergot (dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovinemina) (vezi pct. 4.3).

Boceprevir este metabolizat în principal de către aldocolo-reductaza (ACR). În studiile de interacțiune medicamentoasă efectuate cu inhibitori ACR diflunisal și ibuprofen, expunerea la boceprevir nu a crescut într-o măsură semnificativă clinic. Victrelis poate fi administrat în asociere cu inhibitori ACR.

Administrarea concomitentă de Victrelis cu rimfapicină sau anticonvulsivante (cum sunt fenitoină, fenobarbital sau carbamazepină) poate scădea semnificativ expunerea plasmatică a boceprevir. Nu sunt date disponibile; prin urmare, administrarea concomitentă de boceprevir cu aceste medicamente nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a Victrelis cu doxazosin sau tamsulosin poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Asocierea boceprevirului cu aceste medicamente nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență în cazul medicamentelor cunoscute a prelungi intervalul QT cum sunt amiodarona, chinidina, metadona, pentamidina și unele neuroleptice.

La pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K este recomandată o monitorizare atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Victrelis.

Tabelul 2 furnizează recomandări de dozare ca urmare a interacțiunilor medicamentoase cu Victrelis. Aceste recomandări sunt bazate fie pe studiile de interacțiune medicamentoasă (indicate cu \*) fie pe interacțiuni anticipate din cauza magnitudinii așteptate a interacțiunii și potențialului pentru reacții adverse grave sau pierderea eficacității.

Modificările procentuale și săgețile (↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare) sunt utilizate pentru a arăta magnitudinea și direcția modificării raportului mediu estimat pentru fiecare parametru farmacocinetic.

**Tabel 2**  
**Date de interacțiuni farmacocinetice**

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<b>ANALGEZICE</b>		
<i>Analgezice narcotice/Dependența de opioide</i>		
<b>Buprenorfină/Naloxonă*</b> (buprenorfină/naloxonă 8/2 – 24/6 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	buprenorfină ASC ↑ 19% buprenorfină C <sub>max</sub> ↑ 18% buprenorfină C <sub>min</sub> ↑ 31%  naloxonă ASC ↑ 33% naloxonă C <sub>max</sub> ↑ 9%  (inhibarea CYP3A)	Nu este recomandată ajustarea dozei de buprenorfină/naloxonă sau de Victrelis. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate opiacee asociate cu buprenorfina.
<b>Metadonă*</b> (metadonă 20-150 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	R-metadonă ASC ↓ 15% R-metadonă C <sub>max</sub> ↓ 10% R-metadonă C <sub>min</sub> ↓ 19%  S-metadonă ASC ↓ 22% S-metadonă C <sub>max</sub> ↓ 17% S-metadonă C <sub>min</sub> ↓ 26%	Anumiți pacienți pot necesita ajustări suplimentare ale dozelor de metadonă la inițierea sau oprirea tratamentului cu Victrelis pentru a asigura efectul clinic al metadonei.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<i>ANTIARITMICE</i>		
<b>Digoxină*</b> (0,25 mg digoxină doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	digoxină ASC ↑ 19% digoxină C <sub>max</sub> ↑ 18%  (efect asupra transportului mediat de P-gp la nivelul intestinului)	Nu este recomandată ajustarea dozei de digoxină sau de Victrelis. Pacienții cărora li se administrează digoxină trebuie monitorizați corespunzător.
<i>ANTIDEPRESIVE</i>		
<b>Escitalopram*</b> (escitalopram 10 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 9% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 2%  escitalopram ASC ↓ 21% escitalopram C <sub>max</sub> ↓ 19%	Expunerea la escitalopram a fost ușor scăzută la administrarea concomitentă cu Victrelis. Nu este de așteptat ajustarea dozei de escitalopram, dar este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza rezultatului clinic.
<i>ANTI-INFECȚIOASE</i>		
Antifungice		
<b>Ketoconazol*</b> (ketoconazol 400 mg de două ori pe zi + Victrelis 400 mg doză unică)  Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	boceprevir ASC ↑ 131% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 41% boceprevir C <sub>min</sub> N/A  (inhibarea CYP3A și/sau inhibarea P-gp)  Nu a fost studiat	Este necesară precauție atunci când se administrează boceprevir în combinație cu ketoconazol sau medicamente antifungice azolice (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Antiretrovirale		
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei HIV (INRT)</i>		
<b>Tenofovir*</b> (tenofovir 300 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↑ 8%** boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 5% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 8%  tenofovir ASC ↑ 5% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 32%	Nu este necesară ajustarea dozei de Victrelis sau de tenofovir.
<i>Inhibitori non nucleozidici ai revers transcriptazei HIV (INNRT)</i>		
<b>Efavirenz*</b> (efavirenz 600 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 19%** boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 8% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 44%  efavirenz ASC ↑ 20% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 11%  (inducția CYP3A - efect asupra boceprevirului)	Concentrațiile plasmatiche de Victrelis au scăzut la administrarea acestuia concomitent cu efavirenz. Efectele clinice ale scăderii concentrației minime de Victrelis în plasmă, nu au fost evaluate în mod direct.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<b>Etravirină*</b> (etravirină 200 mg la fiecare 12 ore + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↑ 10% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 10% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 12%  etravirină ASC ↓ 23% etravirină C <sub>max</sub> ↓ 24% etravirină C <sub>min</sub> ↓ 29%	Nu a fost evaluată în mod direct importanța clinică a scăderii parametrilor farmacocinetici ai etravirinei și a C <sub>min</sub> a boceprevirului în stabilirea tratamentului asociat cu medicamente antiretrovirale HIV, care influențează și farmacocinetica etravirinei și/sau a boceprevirului. Se recomandă monitorizarea crescută clinică și de laborator pentru supresia HIV și VHC.
<b>Rilpivirină*</b> (rilpivirină 25 mg la fiecare 24 ore + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 6%** boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 2% boceprevir C <sub>8ore</sub> ↑ 4%  rilpivirină ASC ↑ 39% rilpivirină C <sub>max</sub> ↑ 15% rilpivirină C <sub>min</sub> ↑ 51%  (inhibarea CYP3A - efect asupra rilpivirinei)	Nu este recomandată ajustarea dozei de Victrelis sau de rilpivirină.
<i>Inhibitori de protează HIV (IP)</i>		
<b>Atazanavir/Ritonavir*</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 5% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 7% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 18%  atazanavir ASC ↓ 35% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 25% atazanavir C <sub>min</sub> ↓ 49%  ritonavir ASC ↓ 36% ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 27% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 45%	Administrarea concomitentă de atazanavir/ritonavir cu boceprevir a avut ca rezultat expunerea mai scăzută la atazanavir care poate fi asociată cu eficacitate mai scăzută și pierderea controlului asupra infecției HIV. Această administrare concomitentă poate fi luată în considerare, după caz, dacă este absolut necesar la pacienții cu supresie a încărcăturii virale HIV și cu tulpină virală HIV fără nicio rezistență suspectată la terapia HIV. Este recomandată intensificarea monitorizării clinice și de laborator a supresiei HIV.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<b>Darunavir/Ritonavir*</b> (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 32% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35%  darunavir ASC ↓ 44% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59%  ritonavir ASC ↓ 27% ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 13% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 45%	Nu este recomandată administrarea concomitentă de darunavir/ritonavir și Victrelis.
<b>Lopinavir/Ritonavir*</b> (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 45% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 50% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 57%  lopinavir ASC ↓ 34% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 30% lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 43%  ritonavir ASC ↓ 22% ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 12% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 42%	Nu este recomandată administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir și Victrelis.
<b>Ritonavir*</b> (ritonavir 100 mg zilnic + Victrelis 400 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 19% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 27% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 4%  (inhibarea CYP3A)	Când boceprevir este administrat doar cu ritonavir, concentrațiile de boceprevir sunt scăzute.
<i>Inhibitori de integrază</i>		
<b>Raltegravir*</b> (raltegravir 400 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)  (raltegravir 400 mg la fiecare 12 ore + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	raltegravir ASC ↑ 4%*** raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11% raltegravir C <sub>12ore</sub> ↓ 25%  boceprevir ASC ↓ 2% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 4% boceprevir C <sub>8ore</sub> ↓ 26%	Nu este necesară ajustarea dozei de Victrelis sau de raltegravir.  Cu toate acestea, deoarece relevanța clinică a scăderii C <sub>8ore</sub> pentru boceprevir nu a fost stabilită, este recomandată intensificarea monitorizării clinice și de laborator a supresiei VHC.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<i>Antagoniști ai receptorului CCR5</i>		
<b>Maraviroc*</b> (maraviroc 150 mg de două ori pe zi + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	maraviroc ASC <sub>12ore</sub> ↑ 202% maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 233% maraviroc C <sub>12ore</sub> ↑ 178%  (inhibarea CYP3A - efect asupra maravirocului)	Nu este de așteptat ca administrarea concomitentă cu maraviroc să influențeze concentrațiile plasmatice de boceprevir (pe baza căii de eliminare a boceprevirului).  Maraviroc 150 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu boceprevir.
<i>ANTIPSIHOTICE</i>		
<b>Quetiapină</b>	Nu au fost studiate  (inhibarea CYP3A - efect asupra quetiapinei)	Administrarea concomitentă de Victrelis și quetiapină poate crește concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, ducând la toxicitate asociată quetiapinei, inclusiv comă. Administrarea concomitentă de quetiapină cu Victrelis este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU</i>		
Blocante ale canalelor de calciu cum sunt amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, nisoldipină, verapamil	Nu au fost studiate  (inhibarea CYP3A)	Concentrațiile plasmatice ale blocantelor canalelor de calciu pot crește la administrarea împreună cu Victrelis. Este necesară precauție și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
<i>CORTICOSTEROIZI</i>		
<b>Prednison*</b> (prednison 40 mg, doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	prednison ASC ↑ 22% prednison C <sub>max</sub> ↓ 1%  prednisolon ASC ↑ 37% prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 16%	Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea în asociere cu Victrelis. Pacienții cărora li se administrează prednison și Victrelis trebuie monitorizați corespunzător.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<i>INHIBITORI DE HMG CoA REDUCTAZĂ</i>		
<b>Atorvastatină*</b> (atorvastatină 40 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 5% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 4%  atorvastatină ASC ↑ 130% atorvastatină C <sub>max</sub> ↑ 166%  (inhibarea CYP3A și OATPB1)	Expunerea la atorvastatină a fost crescută la administrarea împreună cu Victrelis. Când este necesară administrarea concomitentă, trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu creșterea dozei până la obținerea efectului clinic dorit în timp ce se monitorizează siguranța, fără a se depăși o doză zilnică de 20 mg. Pentru pacienți care utilizează în prezent atorvastatină, doza de atorvastatină trebuie să nu depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu Victrelis.
<b>Pravastatină*</b> (pravastatină 40 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 5% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 7%  pravastatină ASC ↑ 63% pravastatină C <sub>max</sub> ↑ 49%  (inhibarea OATPB1)	Administrarea concomitentă a pravastatinei cu Victrelis a crescut expunerea la pravastatină. Tratamentul cu pravastatină poate fi inițiat la doza recomandată atunci când se administrează concomitent cu Victrelis. Se recomandă monitorizarea clinică atentă.
<i>IMUNOSUPRESIVE</i>		
<b>Ciclosporină*</b> (ciclosporină 100 mg doză unică + Victrelis 800 mg doză unică)  (ciclosporină 100 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi doze multiple)	boceprevir ASC ↑ 16% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 8%  ciclosporină ASC ↑ 168% ciclosporină C <sub>max</sub> ↑ 101%  (inhibarea CYP3A - efect asupra ciclosporinei)	Ajustările dozei de ciclosporină trebuie anticipate atunci când se administrează împreună cu Victrelis și trebuie ghidate prin monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei și evaluări frecvente ale funcției renale și ale reacțiilor adverse legate de ciclosporină.

<b>Medicamente clasificate după aria terapeutică</b>	<b>Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)</b>	<b>Recomandări cu privire la administrarea concomitentă</b>
<p><b>Tacrolimus*</b> (tacrolimus 0,5 mg doză unică + Victrelis 800 mg doză unică)</p> <p>(tacrolimus 0,5 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi doze multiple)</p>	<p>boceprevir ASC ↔ boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 3%</p> <p>tacrolimus ASC ↑ 1610% tacrolimus C<sub>max</sub> ↑ 890%</p> <p>(inhibarea CYP3A - efect asupra tacrolimus)</p>	<p>Administrarea concomitentă a Victrelis cu tacrolimus necesită scăderea semnificativă a dozei și prelungirea intervalului de dozare a tacrolimus, cu monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine ale tacrolimus și evaluări frecvente ale funcției renale și ale reacțiilor adverse legate de tacrolimus.</p>
<p><b>Sirolimus*</b> (sirolimus 2 mg doză unică + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)</p>	<p>boceprevir ASC ↓ 5% boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>sirolimus ASC<sub>0-∞</sub> ↑ 712% sirolimus C<sub>max</sub> ↑ 384%</p> <p>(inhibarea CYP3A - efect asupra sirolimus)</p>	<p>Administrarea concomitentă a Victrelis cu sirolimus necesită scăderea semnificativă a dozei și prelungirea intervalului de dozare a sirolimus, cu monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine ale sirolimus și evaluări frecvente ale funcției renale și ale reacțiilor adverse legate de sirolimus.</p>
<b>ANTICOAGULANTE ORALE</b>		
<b>Dabigatran</b>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. (efect asupra transportului mediat de P-gp la nivelul intestinului)</p>	<p>Nu este recomandată ajustarea dozei de dabigatran. Pacienții cărora li se administrează dabigatran trebuie monitorizați corespunzător.</p>
<b>Antagoniști ai vitaminei K</b>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p>	<p>Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Victrelis.</p>
<b>CONTRACEPTIVE ORALE</b>		
<p><b>Drospironă/Etinil-estradiol*:</b> (drospironă 3 mg zilnic + etinil-estradiol 0,02 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)</p>	<p>drospironă ASC ↑ 99% drospironă C<sub>max</sub> ↑ 57%</p> <p>etinil-estradiol ASC ↓ 24% etinil-estradiol C<sub>max</sub> ↔</p> <p>(drospironă – inhibarea CYP3A)</p>	<p>Este necesară precauție la pacienții cu afecțiuni care predispun la hiperkalemie sau la cei care utilizează diuretice care economisesc potasiul (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere utilizarea altor metode contraceptive la aceste paciente.</p>

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
<b>Noretindronă†/Etinil-estradiol:</b> (noretindronă 1 mg zilnic + etinil-estradiol 0,035 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	noretindronă ASC ↓ 4% noretindronă C <sub>max</sub> ↓ 17%  etinil-estradiol ASC ↓ 26% etinil-estradiol C <sub>max</sub> ↓ 21%	<p>Este puțin probabil ca administrarea Victrelis concomitent cu un contraceptiv oral conținând etinil-estradiol și cel puțin 1 mg de noretindronă să modifice eficacitatea contraceptivului.</p> <p>Într-adevăr, concentrațiile plasmatice de progesteron, hormon luteinizant (LH) și hormon folicul stimulant (FSH) au indicat ca ovulația a fost suprimată în timpul administrării concomitente de noretindronă 1 mg/etinil-estradiol 0,035 mg cu Victrelis (vezi pct. 4.6).</p> <p>Nu a fost stabilită activitatea de suprimare a ovulației a contraceptivelor orale conținând doze mai scăzute de noretindronă/etinil-estradiol și a altor forme de contracepție hormonală în timpul administrării concomitente cu Victrelis.</p> <p>Pacienții care utilizează estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie să fie monitorizați clinic pentru semne de deficiență estrogenică.</p>
<i>INHIBITORI DE POMPĂ DE PROTONI</i>		
<b>Omeprazol*:</b> (omeprazol 40 mg zilnic + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)	boceprevir ASC ↓ 8%** boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 6% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 17%  omeprazole ASC ↑ 6%** omeprazole C <sub>max</sub> ↑ 3% omeprazole C <sub>8ore</sub> ↑ 12%	Nu este recomandată ajustarea dozei de omeprazol sau de Victrelis.
<i>SEDATIVE</i>		
<b>Midazolam*</b> (administrare orală) (4 mg doză unică per os + Victrelis 800 mg de trei ori pe zi)  <b>Triazolam</b> (administrare orală)	midazolam ASC ↑ 430% midazolam C <sub>max</sub> ↑ 177% (inhibarea CYP3A)  Interacțiune nestudiată (inhibarea CYP3A)	Administrarea concomitentă de midazolam oral și triazolam oral cu Victrelis este contraindicată (vezi pct. 4.3).



Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni (mecanisme de acțiune stabilite, dacă se cunosc)	Recomandări cu privire la administrarea concomitentă
Alprazolam, midazolam, triazolam (administrarea intravenoasă)	Interacțiune nestudiată (inhibarea CYP3A)	Este necesară monitorizarea clinică atentă în ceea ce privește depresia respiratorie și/sau sedarea prelungită în timpul administrării concomitente de Victrelis cu benzodiazepine administrate intravenos (alprazolam, midazolam, triazolam). Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de benzodiazepine.
** 0-8 ore *** 0-12 ore † Cunoscută și ca noretisteronă.		

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Administrarea Victrelis în asociere cu ribavirină și peginterferon alfa este contraindicată la femei gravide (vezi pct. 4.3).

Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării fătului la șoareci și iepuri (vezi pct. 5.3). Nu există date privind administrarea Victrelis la femei gravide.

Datorită administrării concomitente cu peginterferon alfa și ribavirină, trebuie avută grijă pentru a evita sarcina la paciente sau la partenerii pacienților bărbați. De aceea, femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 4 luni după oprirea acestuia. Pacienții bărbați sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 7 luni după oprirea acestuia.

A se consulta Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină și peginterferon alfa pentru informații suplimentare.

##### Alăptarea

Boceprevir/metaboliții acestuia sunt excretați în laptele de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă boceprevir este excretat în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Victrelis, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele Victrelis asupra fertilității umane. Au fost observate efecte asupra fertilității și asupra celulelor Sertoli la șobolani dar nu și la șoareci și maimuțe. Datele clinice (analize ale spermei și nivelurile de inhibină B – [o glicoproteină produsă de celulele Sertoli – utilizate ca și marker surogat pentru funcția testiculară]) nu au adus dovezi cu privire la alterarea funcției testiculare. Datele farmacodinamice/toxicologice existente la șobolani au arătat că boceprevirul/metaboliții lui au efecte asupra fertilității, care au fost reversibile la femele (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tratamentul asociat Victrelis, peginterferon alfa și ribavirină poate influența capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că au fost raportate fatigabilitate, amețeli, sincopă, fluctuații ale tensiunii arteriale și vedere încețoșată (vezi pct. 4.8).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță observat la aproximativ 1500 pacienți, tratați cu Victrelis în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, s-a bazat pe centralizarea datelor de siguranță din două studii clinice: unul efectuat la pacienți la care nu s-a administrat anterior tratament și unul efectuat la pacienți care nu au răspuns la tratamentul administrat anterior (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost fatigabilitate, anemie (vezi pct. 4.4), greață, cefalee și disgeuzie.

Cel mai frecvent motiv de scădere a dozei a fost anemia, care a fost mai frecventă la subiecții la care s-a administrat asocierea de Victrelis cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, decât la subiecții la care s-a administrat numai peginterferon alfa-2b și ribavirină.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în Clasificarea pe Aparate, Sisteme și Organe (vezi Tabelul 3). În cadrul fiecărei clasificări pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate conform frecvenței de apariție, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 3

Reacții adverse la asocierea de Victrelis cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, raportate în timpul studiilor clinice<sup>†</sup> și <sup>‡</sup>

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<b>Infecții și infestări</b>	
Frecvente:	Bronșită*, celulită*, herpes simplex, gripă, infecții fungice la nivelul cavității bucale, sinuzită
Mai puțin frecvente:	Gastroenterită*, pneumonie*, infecție cu stafilococ*, candidoză, infecții otice, infecții fungice cutanate, rinoфарingită, onicomicoză, faringită, infecții ale căilor respiratorii, rinită, infecție cutanată, infecție la nivelul tractului urinar
Rare:	Epiglotită*, otită medie, sepsis
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Rare:	Neoplasm tiroidian (noduli)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Foarte frecvente:	Anemie*, neutropenie*
Frecvente:	Leucopenie*, trombocitopenie*, pancitopenie, agranulocitoză
Mai puțin frecvente:	Diateză hemoragică, limfadenopatie, limfopenie
Rare:	Hemoliză
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare:	Sarcoidoză*, porfirie non-acută

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări endocrine</b>	
Frecvente:	Gușă, hipotiroidism
Mai puțin frecvent:	Hipertiroidism
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente:	Scăderea apetitului alimentar*
Frecvente:	Deshidratare*, hiperglicemie*, hipertrigliceridemie, hiperuricemie
Mai puțin frecvente:	hipokaliemie*, tulburări ale apetitului alimentar, diabet zaharat, gută, hipercalcemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Foarte frecvente:	Anxietate*, depresie*, insomnie, iritabilitate
Frecvente:	Labilitate afectivă, agitație, tulburări ale libidoului, modificări ale dispoziției, tulburări de somn
Mai puțin frecvente:	Agresivitate*, ideea de omucidere*, atac de panică*, paranoia*, abuz de substanțe*, idei suicidale, comportament anormal, furie, apatie, stare confuzională, modificări ale stării mentale, neliniște
Rare:	Tulburare afectivă bipolară*, suicid*, tentative suicidale*, halucinații auditive, halucinații vizuale, decompensări psihice
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente:	Amețeli*, cefalee*
Frecvente:	Hipoestezie*, parestezii*, sincopă*, amnezie, tulburări de atenție, tulburări de memorie, migrenă, parosmie, tremor, vertij
Mai puțin frecvente:	Neuropatie periferică*, tulburări cognitive, hiperestezie, letargie, pierderea cunoștinței, disfuncție mentală, nevralgie, presincopă
Rare:	Ischemie cerebrală*, encefalopatie
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente:	Xeroftalmie, exudate retiniene, vedere încețoșată, afectare a vederii
Mai puțin frecvente:	Ischemie retiniană*, retinopatie*, senzații anormale la nivelul ochilor, hemoragii conjunctivale, conjunctivită, dureri la nivel ocular, prurit ocular, edem la nivel ocular, edem palpebral, hiperlacrimație, hiperemie conjunctivală, fotofobie
Rare:	Edem papilar
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente:	Tinitus
Mai puțin frecvente:	Cofoză*, disconfort auricular, hipoacuzie
<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvente:	Palpitații
Mai puțin frecvente:	Tahicardie*, aritmii, tulburări cardiovasculare
Rare:	Infarct miocardic acut*, fibrilație atrială*, boală coronariană*, pericardită*, revărsat pericardic
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente:	Hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Tromboză venoasă profundă*, hiperemie feței, paloare, extremități reci
Rare:	Tromboză venoasă

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente:	Tuse*, dispnee*
Frecvente:	Epistaxis, congestie nazală, durere orofaringiană, congestie la nivelul căilor respiratorii, congestia sinusurilor, wheezing
Mai puțin frecvente:	Durere pleuritică*, embolism pulmonar*, uscarea mucoasei faringiene, disfonie, hipersecreție la nivelul căilor respiratorii superioare, vezicule la nivelul mucoasei orofaringiene
Rare:	Fibroză pleurală*, ortopnee, insuficiență respiratorie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente:	Diaree*, greață*, vărsături*, xerostomie, disgeuzie
Frecvente:	Durere la nivel abdominal*, dureri la nivelul etajului superior al abdomenului*, constipație*, boala de reflux gastro-esofagian*, hemoroizi*, disconfort abdominal, distensie abdominală, disconfort anorectal, stomatită aftoasă, cheilită, dispepsie, flatulență, glosodinie, ulceratii bucale, dureri la nivelul gurilor, stomatită, afecțiuni ale dinților
Mai puțin frecvente:	Dureri la nivelul etajului inferior al abdomenului*, gastrită*, pancreatită*, prurit anal, colită, disfagie, decolorarea materiilor fecale, accelerarea peristaltismului intestinal, gingivoragii, dureri gingivale, gingivită, glosită, buze uscate, odinofagie, proctalgie, hemoragie rectală, hipersecreție salivară, sensibilitate dentară, decolorarea limbii, ulceratii la nivelul limbii
Rare:	Insuficiență pancreatică
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente:	Hiperbilirubinemie
Rare:	Colicistită*
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente:	Alopecie, xerodermie, prurit, erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	Dermatită, eczemă, eritem, hiperhidroză, transpirații nocturne, edeme periferice, psoriazis, erupții cutanate tranzitorii eritematoase, erupții cutanate tranzitorii maculare, erupții cutanate tranzitorii maculo-papulare, erupții cutanate tranzitorii papulare, erupții cutanate tranzitorii pruriginoase, leziune la nivel cutanat
Mai puțin frecvente:	Reacție de fotosensibilitate, ulcer cutanat, urticarie (vezi pct. 4.4)
Cu frecvență necunoscută:	Angioedem (vezi pct. 4.4), sindrom de erupție cutanată tranzitorie medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente:	Artralgie, mialgie
Frecvente:	Lombalgie*, dureri la nivelul extremităților*, spasme musculare, slăbiciune musculară, dureri la nivel cervical*
Mai puțin frecvente:	Dureri musculo-scheletice la nivelul toracelui*, artrită, dureri osoase, tumefierea articulațiilor, dureri musculo-scheletice
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente:	Polakiurie
Mai puțin frecvente:	Disurie, nicturie
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență renală

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Frecvente:	Disfuncții erectile
Mai puțin frecvente:	Amenoree, menoragie, metroragie
Rare:	Aspermie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente:	Astenie*, frisoane, fatigabilitate*, febră*, simptome pseudo-gripale
Frecvente:	Disconfort la nivelul toracelui*, dureri la nivelul toracelui*, stare generală de rău*, senzație de schimbare a temperaturii corpului, uscarea mucoaselor, dureri
Mai puțin frecvente:	Stare de disconfort, vindecare întârziată a plăgilor, dureri la nivelul toracelui fără etiologie cardiacă
<b>Investigații diagnostice</b>	
Foarte frecvente:	Scăderea în greutate
Mai puțin frecvente:	Murmur cardiac, creșterea frecvenței cardiace
Cu frecvență necunoscută:	Scăderea ratei filtrării glomerulare
* Include reacțiile adverse care ar putea fi grave, așa cum au fost ele evaluate de către investigatorul la subiecții din cadrul studiului clinic.	
† Deoarece Victrelis este prescris în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină, vă rugăm să consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru peginterferon alfa și ribavirină.	
‡ Nu au fost incluse reacții la nivelul locului de injectare deoarece Victrelis se administrează per os.	

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### *Anemia (vezi pct. 4.4)*

Anemia a apărut la 49% dintre subiecții tratați cu Victrelis în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, comparativ cu 29% dintre subiecții tratați numai cu peginterferon alfa-2b și ribavirină. Tratamentul cu Victrelis a fost asociat cu o scădere suplimentară de aproximativ 1 g/dl a concentrației de hemoglobină (vezi pct. 4.4). Scăderile medii față de valorile inițiale ale hemoglobinei au fost mai mari la pacienții care au fost tratați anterior, comparativ cu pacienții la care nu s-a administrat anterior tratament. Modificările dozei, determinate de anemie/anemie hemolitică, au fost de două ori mai frecvente la pacienții tratați cu asocierea de Victrelis cu peginterferon alfa-2b și ribavirină (26%), decât la cei care au fost tratați numai cu peginterferon alfa-2b și ribavirină (13%). În studiile clinice, procentul de subiecți la care s-a administrat eritropoetină pentru tratamentul anemiei a fost de 43% (667/1548) dintre subiecții din brațul care conținea Victrelis comparativ cu 24% (131/547) dintre subiecții la care s-a administrat doar peginterferon alfa-2b și ribavirină. La majoritatea subiecților cu anemie s-a administrat eritropoetină atunci când valorile hemoglobinei erau  $\leq 10$  g/dl (sau 6,2 mmol/l). Procentul de subiecți care au necesitat o transfuzie pentru tratarea anemiei a fost de 3% pentru cei din brațul cu Victrelis, comparativ cu  $< 1\%$  pentru cei tratați doar cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

##### *Neutropenie (vezi pct. 4.4)*

Procentul de subiecți la care numărul de neutrofile a scăzut, a fost mai mare la cei din brațul cu Victrelis comparativ cu subiecții la care s-a administrat numai peginterferon alfa-2b și ribavirină. Procentul de pacienți cu neutropenie gradele 3-4 (numărul neutrofilelor  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) a fost mai mare la pacienții tratați cu boceprevir (29%) comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (17%), în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină. Șapte procente dintre subiecții la care s-a administrat Victrelis în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină au avut numărul de neutrofile  $< 0,5 \times 10^9/l$  (neutropenie Gradul 4), comparativ cu 4% dintre subiecții la care s-a administrat doar peginterferon alfa-2b și ribavirină.

A se vedea paragraful corespunzător pentru administrarea asociată cu peginterferon alfa-2a de la pct. 4.4.

### *Trombocite*

Numărul de trombocite a scăzut la subiecții din brațul care conținea Victrelis (3%) comparativ cu subiecții la care s-a administrat doar peginterferon alfa-2b și ribavirină (1%). În ambele brațe de tratament, pacienții cu ciroză hepatică au un risc mai mare de a prezenta trombocitopenie Gradul 3-4 comparativ cu pacienții care nu au ciroză hepatică.

### *Alte determinări de laborator*

Adăugarea de Victrelis la peginterferon alfa-2b și ribavirină a fost asociată cu incidențe mai mari de creștere a acidului uric, trigliceridelor și colesterolului total comparativ cu tratamentul doar cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

### *Pacienți infectați concomitent cu HIV*

Profilul de siguranță al administrării Victrelis la pacienți infectați concomitent cu VHC/HIV-1 (n=64) a fost în general similar cu profilul de siguranță la pacienți cu mono-infecție cu VHC.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Doze zilnice de 3600 mg au fost administrate voluntarilor sănătoși pentru 5 zile fără a produce efecte simptomatice nedorite.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Victrelis. Tratamentul supradozajului cu Victrelis trebuie să cuprindă măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE12

#### Mecanism de acțiune

Boceprevir este un inhibitor al proteazei NS3 a VHC. Boceprevir se leagă covalent și reversibil de situsul activ pentru serina (Ser139) al proteazei NS3 printr-un grup funcțional (alfa)-keto-amidic, pentru a inhiba replicarea virală în celulele infectate cu VHC.

#### Acțiunea antivirală în culturile de celule

Acțiunea antivirală a boceprevir a fost evaluată în cadrul unor teste biochimice efectuate pentru înțelegerea legării de inhibitori ai proteazei NS3 și pentru sistemul replicon al VHC genotipul 1a și 1b. Valorile  $CI_{50}$  și  $CI_{90}$  pentru boceprevir împotriva repliconilor diferiți ai genotipului 1b a variat între 200 nm și 600 nm, respectiv 400 nm și 900 nm, într-un test pe culturi de celule de 72 ore. Pierderea repliconului ARN pare a fi prima comandă în ce privește timpul tratamentului. Tratamentul la  $CI_{90}$  timp de 72 ore a determinat o scădere  $1\text{-log}_{10}$  a repliconului ARN. Prolungirea expunerii a determinat o scădere  $2\text{-log}$  a nivelurilor de ARN, până în ziua 15. Într-un replicon a genotipului 1a, valorile  $CI_{50}$  și  $CI_{90}$  pentru boceprevir au fost 900 nm și respectiv 1400 nm.

Evaluarea diverselor combinații dintre boceprevir și interferon alfa-2b, care au produs 90% din supresia repliconului de ARN, a arătat cumularea efectului; nu a fost detectată nicio dovadă privind sinergia sau antagonismul.

## Rezistența

Activitatea boceprevirului împotriva repliconului VHC genotipul 1a a fost redusă (2 până la 6 ori) de către următoarele substituții de aminoacizi în domeniul de protează NS3: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K și V158I. O reducere mai mare de 10 ori a susceptibilității la boceprevir a fost conferită de către substituțiile de aminoacizi R155T și A156S. Substituțiile unice V55I și D168N nu au redus sensibilitatea la boceprevir. Următoarele substituții duble de aminoacizi au conferit reducerea de peste 10 ori a sensibilității la boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N și V36M+R155K.

Activitatea boceprevirului împotriva repliconului VHC genotipul 1b a fost redusă (2 până la 8 ori) de către următoarele substituții de aminoacizi în domeniul de protează NS3: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M și M175L. O reducere mai mare de 10 ori a susceptibilității la boceprevir a fost conferită de către substituțiile de aminoacizi A156S/T/V, V170A, R155W +A 56G și V36M+R155K. Substituția unică D168V nu a redus sensibilitatea la boceprevir.

Într-o analiză cumulată la subiecții la care nu s-a administrat tratament anterior și subiecții care nu au răspuns la tratamentul anterior, cărora li s-a administrat timp de patru săptămâni peginterferon alfa-2b și ribavirină, urmat de boceprevir 800 mg de trei ori pe zi, în asociere cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, în cadrul a două studii de fază III, s-au detectat variante VAR după momentul inițial la 15% dintre subiecți. La subiecții tratați cu boceprevir care nu au avut un răspuns virologic susținut (RVS), ale căror probe au fost analizate, 53% dintre ele au prezentat variante VAR după momentul inițial.

La acești subiecți, cele mai frecvente VAR (> 25% dintre subiecți) detectate după momentul inițial au fost prin substituții de aminoacizi V36M (61%) și R155K (58%) la subiecții infectați cu virusuri genotip 1a și T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) și V170A (32%) la subiecții infectați cu virusuri genotip 1b.

La subiecții tratați cu boceprevir, receptivitatea la interferon (definită ca scăderea  $\geq 1-\log_{10}$  a încărcării virale în săptămâna de tratament 4) a fost asociată cu detectarea a mai puține variante VAR la 6% dintre acești subiecți, față de 41% dintre subiecții care au avut o scădere a încărcării virale  $< 1-\log_{10}$  în săptămâna 4 de tratament (răspuns slab la interferon).

La subiecții tratați cu boceprevir care nu au atins RVS și cu probele analizate pentru VAR după momentul inițial, răspunsul la interferon a fost asociat cu detectarea a mai puține variante VAR, astfel: 31% dintre acești subiecți au avut variante VAR după momentul inițial, comparativ cu 69% dintre subiecții care au avut o scădere a încărcăturii virale  $< 1-\log_{10}$  în săptămâna 4 de tratament.

La momentul inițial VAR au fost detectate la 8% dintre pacienți prin secvențializare populațională. În general, prezența de VAR la momentul inițial nu pare să prezinte o asociere notabilă cu răspunsul la tratament la subiecții la care s-a administrat asocierea de boceprevir cu peginterferon alfa-2b și ribavirină.

Cu toate acestea, dintre respondenții slabi la interferon la care s-a administrat în prima perioadă timp de 4 săptămâni peginterferon alfa-2b/ribavirină, eficacitatea boceprevir a părut să fie mai scăzută la cei care prezentau variante V36M, T54S, V55A sau R155K detectate inițial. Subiecții cu aceste variante inițiale și răspuns scăzut la peginterferon alfa-2b/ribavirină au reprezentat aproximativ 1% din numărul total de subiecți tratați cu boceprevir.

Analiza de urmărire a subiecților tratați cu boceprevir care nu au obținut un RVS a arătat că populația de virus de tip sălbatic a crescut, iar majoritatea variantelor rezistente la boceprevir a devenit nedetectabilă în timp, după terminarea tratamentului cu boceprevir. Dintre 314 subiecți netratați anterior și subiecți tratați anterior care nu au obținut un RVS în studiile de fază II/III (P03523, P03659, P05216 și P05101), care au dezvoltat variante rezistente la boceprevir în timpul tratamentului, 73% (228/314) nu au mai avut nicio VAR detectată prin secvențializare populațională la locusurile asociate

cu rezistență la boceprevir, în decurs de 3 ani după încetarea tratamentului. Dintre variante, 91% din V36M, 98% din T54A, 71% din T54S, 78% din V55A, 76% din R155K, 92% din A156S, 96% din I/V170A, 77% din R155K+T54S și 95% din R155K+V36M au fost nedetectabile prin secvențializare populațională. Timpul median necesar pentru ca toate VAR să devină nedetectabile a fost de 1,11 ani.

Dintre cei 314 subiecți, 230 au fost infectați cu genotipul 1a VHC și 84 au fost infectați cu genotipul 1b VHC. Șaptezeci la sută (70%) (162/230) dintre subiecții cu genotip 1a nu au mai avut nicio VAR detectată prin secvențializare populațională la locusurile asociate cu rezistență la boceprevir. Timpul median necesar pentru ca toate VAR să devină nedetectabile a fost de 1,17 ani pentru genotipul 1a. Valorile mediane ale timpilor necesari pentru ca cele mai relevante variante rezistente la boceprevir, observate la pacienții cu genotip 1a (> 10%), să devină nedetectabile au fost următoarele: R155K+V36M, 0,69 ani; V36M, 0,89 ani; R155K+T54S, 1,05 ani; R155K, 1,08 ani și T54S, 1,14 ani. Prin comparație, 79% (66/84) dintre subiecții cu genotip 1b nu au mai avut nicio VAR detectată prin secvențializare populațională la locusurile asociate cu rezistență la boceprevir. Timpul median necesar pentru ca toate VAR să devină nedetectabile a fost de 1,04 ani pentru genotipul 1b. Valorile mediane ale timpilor necesari pentru ca cele mai relevante variante rezistente la boceprevir, observate la pacienții cu genotip 1b (> 10%), să devină nedetectabile au fost următoarele: I/V170A, 0,46 ani; T54A, 0,47 ani; V55A, 0,83 ani; A156S, 0,89 ani și T54S, 1,11 ani.

### Eficacitatea

Eficacitatea Victrelis ca tratament pentru hepatita virală cronică de tip C genotipul 1 a fost evaluată în studii clinice de fază III la aproximativ 1500 subiecți adulți care nu au fost tratați anterior (SPRINT-2) sau care nu au răspuns la tratamentul anterior (RESPOND-2). În toate studiile, asocierea de Victrelis la tratamentul standard (peginterferon alfa și ribavirină) a crescut semnificativ rata răspunsului virologic susținut (RVS) față de schema standard fără asociere. Trebuie remarcat că analizele retrospective care combină datele din cadrul a două studii pivot au condus la o posologie recomandată care diferă de schema de tratament studiată la unele subgrupuri de pacienți.

### Pacienți la care nu s-a administrat anterior tratament

SPRINT-2 (P05216) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo care a comparat două scheme terapeutice cu Victrelis 800 mg per os, de trei ori pe zi, asociat cu PR [peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg/săptămână subcutanat și doză de ribavirină calculate în funcție de greutate (600-1400 mg/zi per os de două ori pe zi)], față de PR fără asociere, la subiecți adulți cu hepatită cronică virală de tip C VHC genotip 1 cu ARN-VHC detectabil și care nu mai fuseseră tratați cu interferon alfa. Subiecții au fost randomizați în proporție de 1:1:1 în două cohorte (cohorta 1 N=938/non-de culoare și cohorta 2/de culoare N=159) și stratificați în funcție de genotipul VHC (1a sau 1b) și de nivelul încărcării virale cu ARN-VHC ( $\leq 400000$  UI/ml comparativ cu  $> 400000$  UI/ml), pe unul dintre următoarele trei brațe de tratament:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 48 săptămâni (PR 48)
- Peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 4 săptămâni, urmat de Victrelis 800 mg de trei ori pe zi + peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 24 săptămâni. Subiecții au continuat apoi cu scheme diferite conform terapiei ghidate de răspunsul la tratament (Victrelis-TGR) la săptămâna 8 de tratament (ST). Toți pacienții de pe acest braț de tratament au fost limitați la 24 săptămâni de administrare de Victrelis.
  - Subiecții cu nivel nedetectabil de ARN-VHC în ST 8 (timpuriu respondenți) și care au avut de asemenea ARN-VHC nedetectabil până în ST 24, au întrerupt tratamentul și au intrat în perioada de urmărire la vizita ST 28.
  - Subiecții cu ARN-VHC detectabil la ST 8 sau în oricare altă săptămână consecutivă de tratament, dar nedetectabil la ST 24 (tardiv respondenți), au fost trecuți pe placebo într-un design mascat la vizita ST 28 și au continuat tratamentul cu peginterferon alfa-2b + ribavirină pentru încă 20 săptămâni, cu o durată totală a tratamentului de 48 săptămâni.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de patru săptămâni, urmat de Victrelis 800 mg de trei ori pe zi + peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 44 săptămâni (Victrelis-PR48).



Tuturor subiecților cu ARN-VHC detectabil în plasmă la ST 24 li s-a oprit tratamentul. Răspunsul virusologic susținut (RVS) la tratament a fost definit ca fiind concentrația plasmatică nedetectabilă<sup>1</sup> de ARN-VHC la săptămâna de urmărire 24.

Adăugarea de Victrelis la peginterferon alfa-2b și ribavirină a crescut semnificativ ratele RVS comparativ cu administrarea numai a peginterferon alfa-2b și ribavirină la cohortele combinate (între 63% și 66% pentru brațul ce conținea Victrelis, comparativ cu 38% pentru grupul de control PR48) pentru subiecții randomizați la care s-a administrat cel puțin o doză din oricare medicament din studiu (setul complet de analiză de grup) și a redus perioada de tratament la 28 săptămâni pentru cei timpurii respondenți (vezi Tabelul 4). O analiză secundară a subiecților la care s-a administrat cel puțin o doză de Victrelis sau placebo după cele patru săptămâni inițiale de tratament cu peginterferon alfa-2b și ribavirină (analiză modificată – Populație cu intenție de tratament), a demonstrat că ratele de RVS la cohortele combinate au avut valori cuprinse între 67% și 68% pentru brațul care conținea Victrelis față de 40% pentru grupul de control PR48.

**Tabel 4**  
**Ratele de răspuns virusologic susținut (RVS)\*, finalizare a tratamentului (FT) și recidivă† la pacienții la care nu s-a administrat anterior tratament**

Cohortele studiate	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	PR48
<b>Toți subiecții</b> §	n=368	n=366	n=363
<b>RVS</b> ‡ % (n/N) 95% Î	63 (233/368) (58,4, 68,2)	66 (242/366) (61,3, 71,9)	38 (137/363) (32,8, 42,7)
<b>FT</b> (ARN-VHC nedetectabil) % (n/N) 95% Î	71 (261/368) (66,3, 75,6)	76 (277/366) (71,3, 80,1)	53 (191/363) (47,5, 57,8)
<b>Recidivă</b> † % (n/N) 95% Î	9 (24/257) (5,8, 12,9)	9 (24/265) (5,6, 12,5)	22 (39/176) (16,0, 28,3)
* Setul complet de analiză (SCA) a luat în considerare toți subiecții randomizați (N=1097) la care s-a administrat cel puțin o doză din oricare dintre medicamentele incluse în studiu (peginterferon alfa-2b, ribavirină sau Victrelis). Vârsta medie a subiecților randomizați a fost de 49,1 ani. Distribuția rasială a subiecților a fost după cum urmează: 82% caucazieni, 14% de culoare, 2% asiatici, 1% multirasiali, 1% amerindieni sau nativi din Alaska. Distribuția subiecților pe sexe a fost de 60% bărbați și 40% femei.			
† Rata de recidivă a reprezentat proporția de subiecți cu ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului (FT) și ARN-VHC detectabil la sfârșitul perioadei de urmărire (SPU), dintre subiecții cu valoare nedetectabilă la FT și care au avut date disponibile la SPU.			
‡ RVS: definit ca fiind concentrația plasmatică nedetectabilă <sup>2</sup> de ARN-VHC la săptămâna de urmărire (SU) 24. Dacă alte valori ARN-VHC au fost disponibile după SU 24, a fost utilizată ultima valoare disponibilă în timpul perioadei de după SU 24. Dacă nu au existat asemenea valori în timpul și după SU 24, a fost utilizată valoarea din SU 12. Ratele RVS cu abordarea „lipsă=eșec” au fost aproape identice cu cele din tabel: 37% pentru grupul de Control, 62% pentru Victrelis-TGR, 65% pentru Victrelis-PR48.			
§ Numărul de subiecți cu ciroză hepatică este limitat (unde 40 de subiecți dintr-un total de 53 de subiecți au fost tratați cu Victrelis).			

Responsivitatea la interferon (definită ca o scădere  $\geq 1\text{-log}_{10}$  a încărcării virale la ST 4) a fost predictibilă pentru RVS. La subiecții care au prezentat responsivitate la interferon la ST 4, tratamentul cu asocierea de Victrelis cu peginterferon alfa-2b și ribavirină a determinat rate de RVS de 79-81%, comparativ cu 51% la subiecții tratați cu schema standard de tratament. La subiecții cu o scădere a încărcării virale de  $< 1\text{-log}_{10}$  la ST 4 (responsivitatea la interferon scăzută), tratamentul cu asocierea de Victrelis cu peginterferon alfa-2b și ribavirină a determinat rate ale RVS de 28-38%, comparativ cu RVS de 4% la subiecții tratați cu schema standard.

<sup>1</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatiche ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman, care are o limită de detectare de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml

<sup>2</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatiche ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman, care are o limită de detectare de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml

Răspunsul virusologic susținut (RVS) la pacienții la care s-a administrat tratament similar până la săptămâna de tratament 28

Tabelul 5 prezintă răspunsul virusologic susținut pe fiecare braț de tratament la pacienții la care nu s-a administrat tratament anterior care erau timpuriu respondenți și tardiv respondenți și la care s-a administrat tratament similar până la săptămâna de tratament 28. Cincizeci și șapte de procente (208/368) dintre subiecții din brațul Victrelis-TGR și 56% (204/366) dintre subiecții din brațul Victrelis-PR48 au avut ARN-VHC nedetectabil la ST 8 comparativ cu 17% (60/363) dintre subiecții din brațul PR.

Tabel 5

Răspunsul virusologic susținut (RVS), finalizarea tratamentului (FT) și recidivele la pacienții la care nu s-a administrat anterior tratament (timpuriu și tardiv respondenți)

	<b>Victrelis-TGR</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Punctul de esurare a diferenței (Victrelis-TGR minus Victrelis-PR48) [95%ÎÎ]</b>
<b>Timpuriu respondenți (N=323)</b>			
RVS %, (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)	-
Recidive %, (n/N)	3,1(5/161)	1,3 (2/157)	-
<b>Tardiv respondenți (N=141)</b>			
RVS %, (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)	-
Recidivă %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Ca o măsură conservatoare având în vedere limitările datelor, la pacienții la care nu s-a administrat tratament anterior la tardiv respondenți, durata tratamentului se recomandă a fi prelungită la 32 săptămâni în cazul tratamentului cu trei medicamente comparativ cu durata testată de 24 săptămâni a tratamentului cu trei medicamente pentru un total al duratei tratamentului de 48 săptămâni.

Pacienți infectați concomitent cu HIV

P05411 a fost un studiu randomizat de fază II, dublu orb, controlat placebo, comparând Victrelis 800 mg administrat pe os de trei ori pe zi în combinație cu PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/săptămână subcutanat și doză de ribavirină în funcție de greutate (600-1400 mg/zi, per os)] cu PR fără asocieri, la subiecți infectați concomitent cu HIV și VHC genotipul 1, la care nu s-a administrat anterior tratament pentru infecția cronică cu VHC. Subiecții au fost tratați timp de 4 săptămâni cu PR, urmate de 44 săptămâni de Victrelis sau placebo împreună cu PR. Subiecții au urmat o schemă antiretrovirală, boala HIV fiind stabilă (încărcătură virală HIV-1 < 50 copii/ml și numărul celule CD4 ≥ 200 celule/µl). La majoritatea subiecților (87%; 85/98) s-a administrat un inhibitor de protează (IP) HIV potențat cu ritonavir, combinat cu inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei HIV (INRT). Cel mai frecvent administrat IP HIV a fost atazanavir, urmat de lopinavir și darunavir. Subiecții au fost randomizați în raportul de 2:1 și repartizați în funcție de prezența cirozei hepatice/fibrozei și valoarea bazală ARN-VHC (< 800000 UI/ml comparativ cu ≥ 800000 UI/ml).

Rata RVS a fost 62,5% (40/64) la subiecții tratați cu Victrelis în asociere cu PR și 29,4% (10/34) la subiecții tratați cu PR fără asocieri (vezi Tabelul 6).

La numărul limitat de subiecți infectați concomitent, care nu au atins RVS și pentru care s-a efectuat secvențializare populațională, prevalența VAR după momentul inițial a fost mai mare decât la subiecții cu mono-infecție în studiul SPRINT-2.

Tabel 6

Răspunsul virusologic susținut (RVS)\*, finalizarea tratamentului (FT) și ratele de recidivă VHC<sup>†</sup> la subiecții infectați concomitent cu HIV la care nu s-a administrat anterior tratament

	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>PR48</b>
<b>RVS<sup>‡</sup> % (n/N)</b>	62,5% (40/64)	29,4% (10/34)
<b>FT % (n/N)</b>	65,6% (42/64)	29,4% (10/34)
<b>Recidivă % (n/N)</b>	4,8% (2/42)	10% (1/10)

\* Setul complet de analiză (SCA) a luat în considerare toți subiecții randomizați (N=98) la care s-a administrat cel puțin o doză din oricare dintre medicamentele incluse în studiu (peginterferon alfa-2b, ribavirină sau Victrelis). Vârsta medie a subiecților randomizați a fost de 43,6 ani. Distribuția rasială a subiecților a fost după cum urmează: 82% caucazieni, 18% non-caucazieni, 14% de culoare neagră, 3% asiatici și 1% multirasiali. Distribuția subiecților pe sexe a fost de 69% bărbați și 31% femei. Studiul a inclus 5 subiecți cu ciroză hepatică, 4 fiind în brațul de tratament cu Victrelis.

<sup>†</sup> Rata de recidivă VHC a reprezentat proporția de subiecți cu ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului (FT) și ARN-VHC detectabil la sfârșitul perioadei de urmărire (SPU), dintre subiecții cu valoare nedetectabilă la FT și care au avut date disponibile la SPU.

<sup>‡</sup> RVS: definit ca ARN-VHC plasmatic nedetectabil<sup>1</sup> la săptămâna de urmărire (SU) 24. Ultima valoare disponibilă în timpul și după SU 24. Dacă nu există o asemenea valoare se ia în considerare valoarea din SU 12.

Pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior: parțial respondenți anterior și recidivanți anterior la tratamentul cu interferon și ribavirină

RESPOND-2 (P05101) a fost un studiu randomizat, în grupuri paralele, dublu orb comparând două scheme terapeutice: Victrelis 800 mg administrat per os de trei ori pe zi în combinație cu PR [peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg/săptămână subcutanat și ribavirină în funcție de greutate (600 - 1400 mg de două ori pe zi, per os)] cu PR fără asocieri, la subiecții adulți cu hepatită cronică virală tip C VHC, genotip 1, cu responsivitate la interferon demonstrată (definită din antecedente prin scăderea încărcăturii virale ARN-VHC  $< 2 \log_{10}$  până la săptămâna 12 sau cu ARN-VHC nedetectabil la finalul tratamentului anterior și cu ARN-VHC detectabil ulterior în plasmă), al căror tratament anterior cu peginterferon alfa-2b și ribavirină a eșuat. Respondenții nuli (definiți din antecedente printr-o scădere a încărcăturii virale ARN-VHC  $< 2 \log_{10}$  până la săptămâna 12 la tratamentul anterior) au fost excluși. Subiecții au fost randomizați în raportul de 1:2:2 și repartizați, pe baza răspunsului la schemele de distribuție anterioare (recidivanți comparativ cu parțial respondenți) și pe baza subtipurii VHC (1a comparativ cu 1b), unuia dintre următoarele brațe de tratament:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 48 săptămâni (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 4 săptămâni, urmate de Victrelis 800 mg de trei ori pe zi + peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 32 săptămâni. Subiecții au continuat apoi scheme diferite de tratament conform terapiei ghidate de răspunsul la tratamentul ST 8 (Victrelis-TGR). Toți pacienții de pe acest braț au avut tratamentul cu Victrelis limitat până la 32 săptămâni.
  - Subiecții cu ARN-VHC nedetectabil la ST 8 (timpuriu respondenți) și la ST 12, au încheiat tratamentul la vizita ST 36.
  - Subiecții cu ARN-VHC detectabil la ST 8, dar care ulterior la ST 12 a fost nedetectabil (tardiv respondenți), au fost trecuți pe placebo într-un design mascat la vizita ST 36 și au continuat tratamentul cu peginterferon alfa-2b și ribavirină pentru încă 12 săptămâni, cu o perioadă totală de tratament de 48 săptămâni.

<sup>1</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatice ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman, care are o limită de detectare de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml.

- Peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 4 săptămâni, urmate de Victrelis 800 mg de trei ori pe zi + peginterferon alfa-2b + ribavirină timp de 44 săptămâni (Victrelis-PR48).

Tuturor subiecților cu ARN-VHC detectabil în plasmă la ST 12 li s-a oprit tratamentul.

Răspunsul virusologic susținut (RVS) la tratament a fost definit ca ARN-VHC plasmatic nedetectabil la SU 24.

Adăugarea de Victrelis la peginterferon alfa-2b și ribavirină a crescut semnificativ ratele RVS comparativ cu administrarea numai de peginterferon alfa-2b și ribavirină (între 59% și 66% pentru brațul care conținea Victrelis comparativ cu 21% pentru grupul de control PR48) la subiecții randomizați care au primit cel puțin o doză din oricare dintre medicamentele din studiu (set complet de analiză de grup) și a redus perioada de tratament la 36 săptămâni pentru mulți dintre cei la care tratamentul anterior a eșuat (vezi Tabelul 7). O a doua analiză efectuată la subiecții la care s-a administrat cel puțin o doză de Victrelis sau placebo după patru săptămâni inițiale de tratament cu peginterferon alfa-2b și ribavirină (analiză modificată – Populație cu intenție de tratament) a demonstrat rate ale RVS de 61% la 67% pe brațul care conținea Victrelis față de 22% pentru grupul de control PR48.

Realizarea RVS a fost asociată cu răspunsul pacienților la tratamentul cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, definit fie prin clasificarea răspunsului la tratamentele anterioare, fie prin scăderea nivelului de ARN-VHC la ST 4 (vezi Tabelul 7). Răspunsul la ST 4 a fost un semn predictibil mai bun pentru RVS în comparație cu răspunsul la tratamentul anterior și a permis stabilirea responsivității la interferon a pacienților tratați.

Tabel 7

Ratele de răspuns virusologic susținut (RVS)\*, finalizare a tratamentului (FT) și recidivă\*\* la pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior

			<b>Victrelis-TGR (N=162)</b>	<b>Victrelis-PR48 (N=161)</b>	<b>PR48 (N=80)</b>
<b>Toți subiecții §</b>		RVS <sup>††</sup> % (n/N) 95% Î	59 (95/162) (51,5, 66,2)	66 (107/161) (59,2, 73,8)	21 (17/80) (12,3, 30,2)
		FT %, (n/N) 95% Î	70 (114/162) (63,3, 77,4)	77 (124/161) (70,5, 83,5)	31 (25/80) (21,1, 41,4)
		Recidivă <sup>**</sup> %, (n/N) 95% Î	15 (17/111) (8,6, 22,0)	12 (14/121) (5,9, 17,3)	32 (8/25) (17,3, 50,3)
<b>Răspunsul la tratamentul anterior †</b>	<b>Parțial respondenți anterior<sup>***</sup></b>	RVS <sup>††</sup> % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		FT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Recidivă <sup>**</sup> %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Recidivanți anterior<sup>†</sup></b>	RVS <sup>††</sup> % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		FT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Recidivă <sup>**</sup> %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
<b>Răspunsul din perioada de înrolare<sup>‡</sup> (Scăderea încărcăturii virale)</b>	<b>scădere &lt; 1- log<sub>10</sub></b>	RVS <sup>††</sup> % (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		FT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Recidivă <sup>**</sup> %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	<b>scădere ≥ 1- log<sub>10</sub></b>	RVS <sup>††</sup> % (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		FT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Recidivă <sup>**</sup> %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

\* Setul complet de analiză (SCA) s-a aplicat tuturor subiecților randomizați (N=403) la care s-a administrat cel puțin o doză din oricare dintre medicamentele din studiu (peginterferon alfa-2b, ribavirină sau Victrelis). Vârsta medie a subiecților randomizați a fost de 52,7 ani. Distribuția în funcție de rasă a subiecților a fost după cum urmează: 85% caucazieni, 12% de culoare, 1% asiatici, < 1% multirasiali, < 1% băștinași hawaieni sau alte insule din Pacific. Distribuția subiecților pe sexe a fost de 67% bărbați și 33% femei.

\*\* Rata de recidivă a reprezentat proporția de subiecți cu ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului (FT) și ARN-VHC detectabil la sfârșitul perioadei de urmărire (SPU), dintre subiecții cu valoare nedetectabilă la FT și care au avut date disponibile la SPU.

\*\*\* Parțial respondent anterior = pacient care nu a ajuns la RVS după cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior cu peginterferon alfa și ribavirină, dar a prezentat o reducere a ARN-VHC până la săptămâna 12 de  $\geq 2 \log_{10}$  și a avut ARN-VHC detectabil la finalizarea tratamentului (FT).

† Recidivant anterior = pacient care nu a ajuns la RVS după cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior cu peginterferon alfa și ribavirină, dar a avut ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului.

‡ Unsprezece subiecți au lipsit la evaluarea ST 4 (ARN-VHC) și nu au fost incluși în rezultatele răspunsului din perioada de înrolare.

\*\* RVS: definit ca fiind concentrația plasmatică nedetectabilă<sup>1</sup> de ARN-VHC la săptămâna de urmărire (SU) 24. Dacă alte valori ARN-VHC au fost disponibile după SU 24, a fost utilizată ultima valoare disponibilă în timpul perioadei de după SU 24. Dacă nu au existat asemenea valori în timpul și după SU 24, a fost utilizată valoarea din SU 12. Ratele RVS cu abordarea „lipă-ase” au fost 17/80 [21,3%] pentru PR48, 94/162 [58,0%] pentru Victrelis-TGR, 106/161 [65,2%] pentru Victrelis-PR48.

§ Numărul subiecților cu ciroză hepatică este limitat (unde 39 de subiecți dintr-un total de 49 de subiecți au fost tratați cu Victrelis).

#### Răspunsul virusologic susținut (RVS) la pacienții la care s-a administrat tratament similar până la săptămâna 36

Tabelul 8 prezintă răspunsul virusologic pe fiecare etapă de tratament la pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior, care au fost timpuriu respondenți (ARN-VHC nedetectabil la ST 8) și tardiv respondenți (ARN-VHC detectabil la ST 8, dar ulterior nedetectabil) și la care s-a administrat tratament similar până la săptămâna 36.

Tabel 8

#### Răspunsul virusologic susținut (RVS) la finalizarea tratamentului (FT) și recidivele la pacienții care nu au răspuns la tratamentul anterior (timpuriu și tardiv respondenți)

	<b>Victrelis-TGR</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Punctul de estimare a diferenței (Victrelis-TGR minus Victrelis PR48) [95%ÎÎ]</b>
<b>Timpuriu respondenți (N=144)</b>			
RVS %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8, -0,3]
FT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Recidive %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
<b>Tardiv respondenți (N=75)</b>			
RVS %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7, 26,7]
FT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Recidivă %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

<sup>1</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatiche ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman, care are o limită de detectare de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml.

Ca o măsură conservatoare având în vedere limitările datelor, în ceea ce privește tratamentul la pacienții cu expunere îndelungată care au fost timpurii respondenți, durata totală a tratamentului se recomandă a fi prelungită la 48 săptămâni comparativ cu durata totală de tratament testată de 36 săptămâni (TGR testată), cu o fază de consolidare de 12 săptămâni cu peginterferon alfa și ribavirină după terminarea tratamentului cu trei medicamente la săptămâna 36.

Un studiu efectuat la pacienții aflați în tratament cu peginterferon alfa-2a a arătat rezultate consistente în raport cu studiul P05101 (vezi pct. 4.4).

Pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior: respondenți nuli anterior, parțial respondenți anterior și recidivanți anterior la tratamentul cu interferon și ribavirină

PROVIDE (P05514) a fost un studiu deschis cu braț unic pentru Victrelis 800 mg administrat pe os de trei ori pe zi în asociere cu PR [peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg/săptămână subcutanat și ribavirină în funcție de greutate (600 – 1400 mg de două ori pe zi), per os împărțit în două doze zilnice] la subiecții adulți cu hepatită cronică virală tip C (VHC), genotip 1 care nu au atins RVS în timp ce se aflau în brațele de control PR ale studiilor anterioare de fază 2 și 3 ale tratamentului combinat cu Victrelis. Subiecților înrolați în cadrul PROVIDE pe parcursul a 2 săptămâni după ultima doză de PR în studiul de bază li s-a administrat Victrelis 800 mg de trei ori pe zi + PR timp de 48 săptămâni. Subiecților care nu au putut fi înrolați în acest studiu pe parcursul a 2 săptămâni li s-a administrat PR timp de 4 săptămâni urmat de Victrelis 800 mg de trei ori pe zi + PR timp de 44 săptămâni.

Subiecții au inclus 62% (104/168) genotip 1a și 38% (63/168) genotip 1b. Zece procente dintre subiecți (17/168) au prezentat ciroză hepatică, incluzând 3 (6%) respondenți nuli anterior, 2 (7%) recidivanți anterior și 12 (14%) parțial respondenți anterior.

Ratele RVS pentru subiecții cărora li s-a administrat cel puțin o doză din oricare medicație de studiu (populația cu intenție de tratament) sunt prezentate în Tabelul 9. Ratele RVS pentru cei cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Victrelis (adică excluzând pacienții care au întrerupt tratamentul în timpul inițierii PR) sunt 41% pentru respondenți nuli, 67% pentru parțial respondenți și 96% pentru recidivanți.

Tabel 9

Ratele de răspuns virusologic susținut (RVS)\*, finalizare a tratamentului (FT) și recidivă\*\* la subiecții care nu au răspuns la tratamentul anterior

	<b>Respondenți nuli*** în studiul de bază (52)</b>	<b>Parțial respondenți **** în studiul de bază (85)</b>	<b>Recidivanți† în studiul de bază (29)</b>	<b>Toți (168)</b>
<b>RVS§ % (n/N)</b>	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
<b>FT % (n/N)</b>	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
<b>Recidivă** % (n/N)</b>	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

\* Populația cu intenție de tratament (ITT) a fost formată din toți subiecții (N=168) cărora li s-a administrat cel puțin o doză din oricare medicament din studiu (peginterferon alfa-2b, ribavirină sau Victrelis). Distribuția subiecților în funcție de rasă a fost după cum urmează: 84% caucazieni, 13% de culoare, 2% asiatici și 1% altele. Distribuția subiecților în funcție de sex a fost 67% bărbați și 33% femei.

\*\* Rata de recidivă a reprezentat proporția de subiecți cu ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului (FT) și ARN-VHC detectabil la sfârșitul perioadei de urmărire (SPU) dintre subiecții cu valoare nedetectabilă la FT și care au avut date disponibile la SPU.

\*\*\* Respondent nul: pacient care a prezentat o reducere a ARN-VHC până la săptămâna 12 de tratament cu peginterferon alfa-2b și ribavirină mai mică de  $2\text{-log}_{10}$ .

\*\*\*\* Parțial respondent: pacient care nu a ajuns la RVS după cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, dar a prezentat o reducere a ARN-VHC până la săptămâna 12 de  $\geq 2\text{ log}_{10}$  și a avut ARN-VHC detectabil la finalizarea tratamentului (FT).

† Recidivant: pacient care nu a ajuns la RVS după cel puțin 12 săptămâni de tratament anterior cu peginterferon alfa-2b și ribavirină, dar a avut ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului.

§ RVS: definit ca fiind concentrația plasmatică nedetectabilă<sup>1</sup> de ARN-VHC la săptămâna de urmărire (SU) 24. Dacă alte valori ARN-VHC au fost disponibile după SU 24, a fost utilizată ultima valoare disponibilă în timpul perioadei de după SU 24. Dacă nu au existat asemenea valori în timpul și după SU 24, a fost utilizată valoarea din SU 12.

#### Date de eficacitate pe termen lung

Un studiu de urmărire cu durată de 3 ani, efectuat la subiecți care au obținut un RVS cu o schemă de tratament pe bază de Victrelis, a arătat că > 99% (693/696) dintre pacienți și-au menținut RVS (fără recidivă) pe durata perioadei de urmărire disponibile (durata mediană de 3,4 ani).

#### Test explorator farmaco-genomic a IL28B în studiile de fază 3 cu Victrelis

O variantă genetică apropiată de gena de codare a interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, o modificare de C la T) este un predictor puternic a răspunsului la peginterferon alfa-2b/ribavirină. *IL28B* rs12979860 a fost genotipat la 653 din 1048 (62%) subiecți în SPRINT-2 (netratați anterior) și la 259 din 394 (66%) subiecți în RESPOND-2 (eșec la tratamentul anterior) [vezi pct. 5.1 pentru descriere studiilor clinice]. Rezultatele acestei analize retrospective de subgrup ar trebui privite cu precauție datorită dimensiunii mici a eșantionului și posibilelor diferențe ale populației din sub-studiu raportat la populația generală din studiu.

Gradul de valoare adăugată a Victrelis peste tratamentul cu două medicamente la pacienții C/C va depinde de probabilitatea de atingere a RVS doar cu tratamentul cu două medicamente. Dintre pacienții C/C la care s-a administrat tratament cu trei medicamente, 89% la care nu s-a administrat tratament anterior au avut ARN-VHC nedetectabil până la ST 8 și au fost acceptați pentru tratament de

<sup>1</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatică ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman, care are o limită de detectare de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml.

mai scurtă durată comparativ cu 52% dintre pacienții non-C/C la care nu s-a administrat tratament anterior.

**Tabel 10**  
**Ratele de răspuns virusologic susținut (RVS) în funcție de genotipul *IL28B* rs12979860**

Studiu clinic	Genotipul <i>IL28B</i> rs12979860	RVS PR48*, % (n/N)	RVS Victrelis-TRG*, % (n/N)	RVS Victrelis-PR48*, % (n/N)
<b>SPRINT-2</b> (subiecți netratați anterior)	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)
<b>RESPOND-2</b> (subiecți la care tratamentul anterior a eșuat)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

\*A se vedea pct. 5.1 pentru descrierea studiilor clinice pentru fiecare braț de tratament.

În prezent este studiat dacă răspunsul viral timpuriu la tratament și/sau genotipul *IL28B* pot identifica cu siguranță acei pacienți la care este puțin probabil să obțină beneficii semnificative la boceprevir (rate RVS mai mari sau durata tratamentului mai scurtă) peste cele ale tratamentului cu două medicamente.

Utilizarea scăderii dozei de ribavirină versus eritropoetină în abordarea terapeutică a anemiei la subiecți netratați anterior

Un studiu clinic (P06086) randomizat, cu brațe paralele, deschis a fost efectuat pentru a compara două strategii pentru abordarea terapeutică a anemiei (utilizarea eritropoetinei versus scăderea dozei de ribavirină) la 687 subiecți incluzând 60 pacienți cu ciroză hepatică cu infecție HCC genotipul 1 netratată anterior, care au devenit anemici în timpul tratamentului cu Victrelis 800 mg administrat per os de trei ori pe zi în asociere cu PR [peginterferon alfa-2b 1,5 μg/kg/săptămână subcutanat și ribavirină în funcție de greutate (600 – 1400 mg de două ori pe zi), per os împărțită în două doze zilnice].

În cazul în care concentrațiile plasmatiche ale hemoglobinei continuă să scadă la  $\leq 8,5$  g/dl, subiecții pot fi tratați suplimentar pentru anemie, incluzând utilizarea de eritropoetină sau scăderea dozei de ribavirină.

Ratele RVS la subiecții randomizați la tratamentul cu doze scăzute de ribavirină și randomizați la tratamentul cu eritropoetină au fost comparabile.



Tabel 11

Ratele de răspuns virusologic susținut (RVS)\* și ratele de recidivă<sup>†</sup> pentru utilizarea scăderii dozei de ribavirină versus eritropoetină în abordarea terapeutică a anemiei la subiecți netratați anterior

	Subiecți randomizați la tratamentul cu doze scăzute de ribavirină (N=249)	Subiecți randomizați la tratamentul cu eritropoetină (N=251)
RVS <sup>‡</sup> % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Recidivă % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

\* Setul complet de analiză (SCA) s-a aplicat tuturor subiecților care au devenit anemici (hemoglobină plasmatică de aproximativ  $\leq 10$  g/dl în timpul perioadei de tratament) și au fost randomizați fie la tratamentul cu doze scăzute de ribavirină, fie la tratamentul cu eritropoetină (N=500). Vârsta medie a subiecților randomizați a fost 49 ani. Distribuția subiecților în funcție de rasă a fost după cum urmează: 77% caucazieni, 19% de culoare și 4% altele. Distribuția subiecților în funcție de sex a fost 37% bărbați și 63% femei.

<sup>†</sup> Rata de recidivă a reprezentat proporția de subiecți cu ARN-VHC nedetectabil la finalizarea tratamentului (FT) și ARN-VHC detectabil la sfârșitul perioadei de urmărire (SPU), dintre subiecții cu valoare nedetectabilă la FT și care au avut date disponibile la SPU.

<sup>‡</sup> RVS: definit ca fiind concentrația plasmatică nedetectabilă<sup>1</sup> de ARN-VHC la săptămâna de urmărire (SU) 24. Dacă alte valori ARN-VHC au fost disponibile după SU 24, a fost utilizată ultima valoare disponibilă în timpul perioadei de după SU 24. Dacă nu au existat asemenea valori în timpul și după SU 24, a fost utilizată valoarea din SU 12. Ratele RVS cu abordarea „în pas cu pas” au fost similare celor din tabel: 69,9% (174/249) pentru subiecții randomizați la tratamentul cu doze scăzute de ribavirină; 68,5% (172/251) pentru subiecții randomizați la tratamentul cu eritropoetină.

Au existat 77 subiecți care au fost tratați cu  $\geq 5$  trepte de scădere a dozei de ribavirină pentru abordarea terapeutică a anemiei. Pentru majoritatea dintre acești subiecți (n=54), cea mai scăzută doză de ribavirină administrată timp de cel puțin 14 zile a fost  $\geq 600$  mg/zi. Unui număr limitat de subiecți (n=12) li s-a administrat ribavirină  $\leq 200$  mg/zi timp de cel puțin 14 zile.

Rata de întrerupere a tratamentului din cauza anemiei a fost de 2% (5/249) la subiecții randomizați la tratamentul cu doze scăzute de ribavirină și 2% (6/251) la subiecții randomizați la tratamentul cu eritropoetină. Rata de transfuzie a fost 4% (10/249) la subiecții randomizați la tratamentul cu doze scăzute de ribavirină și 2% (5/251) la subiecții randomizați la tratamentul cu eritropoetină.

Utilizarea factorilor de stimulare a eritropoiezei a fost asociată cu un risc crescut de evenimente tromboembolice incluzând embolie pulmonară, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral și tromboză venoasă profundă.

### Copii și adolescenți

Agencia Europea de Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu Victrelis la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hepatitei virale tip C (vezi punct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea per os, boceprevir a fost absorbit într-un  $T_{max}$  median de 2 ore. ASC,  $C_{max}$  și  $C_{min}$  la starea de echilibru au crescut într-o mai mică măsură decât proporțional cu doza și expunerile individuale s-au suprapus substanțial la doze de 800 mg și 1200 mg, sugerând o absorbție diminuată la doze mai mari. Acumularea este minimă, iar proprietățile farmacocinetice la starea de echilibru sunt atinse după aproximativ o zi, la un dozaj de trei ori pe zi.

<sup>1</sup> În studiile clinice, concentrațiile plasmatică ale ARN-VHC au fost măsurate cu ajutorul unui aparat Roche COBAS Taqman, care are o limită de detectare de 9,3 UI/ml și o limită de cuantificare de 25 UI/ml.

La subiecții sănătoși, la care s-a administrat numai 800 mg per os de trei ori pe zi, expunerea la boceprevir a fost caracterizată de ASC( $\tau$ ) de 6147 ng.h/ml,  $C_{\max}$  de 1913 ng/ml și  $C_{\min}$  de 90 ng/ml. Rezultatele farmacocinetice au fost similare între subiecții sănătoși și cei infectați cu VHC.

Biodisponibilitatea absolută a Victrelis nu a fost încă studiată.

#### Efectele alimentelor asupra absorbției orale

Victrelis trebuie administrat împreună cu alimentele. Alimentele cresc expunerea la boceprevir cu până la 60% la doze de 800 mg de trei ori pe zi, atunci când se administrează în timpul unei mese față de administrarea în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea boceprevirului nu depinde de tipul de alimente (de exemplu, mâncare bogată în grăsimi comparativ cu mâncare săracă în grăsimi) sau dacă este administrat cu 5 minute înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după terminarea mesei.

#### Distribuție

Boceprevirul are volumul aparent de distribuție mediu ( $V_d/F$ ) de aproximativ 772 l la starea de echilibru. Legarea de proteinele plasmatice umane se realizează în proporție de aproximativ 75% după administrarea unei singure doze de Victrelis 800 mg. Boceprevirul este administrat într-un amestec aproximativ egal de doi diastomeri, care în plasmă se interconvertesc (pct. 4.1). La starea de echilibru, rata de expunere a celor doi diastomeri este de aproximativ 2:1, cu diastomerul predominant fiind farmacologic activ.

#### Metabolizare

Studiile *in vitro* au indicat că boceprevir suferă inițial o metabolizare prin calea mediată de aldo-ceto-reductază (AKR) până la metaboliți reduși la cetone, care sunt inactivi împotriva VHC. După o singură doză orală de 800 mg  $^{14}\text{C}$ -boceprevir cei mai frecvenți metaboliți circulanți au fost reprezentați de un amestec diastomeric de metaboliți reduși la cetone cu o expunere medie de aproximativ 4 ori mai mare decât cea a boceprevir. Boceprevir de asemenea suferă în proporție mai mică, o metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4/5.

#### Eliminare

Boceprevirul este eliminat cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) de aproximativ 3,4 ore. Boceprevirul are un clearance total mediu în organism ( $Cl/F$ ) de aproximativ 161 l/h. După o singură doză orală de 800 mg  $^{14}\text{C}$ -boceprevir aproximativ 79% din doză a fost excretat în fecale și respectiv 2% din doză a fost excretat prin urină, și 8% din doză de substanță marcată cu radiocarbon a fost eliminat ca boceprevir în fecale și respectiv 3% în urină. Datele arată că boceprevir este eliminat în principal de către ficat.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență hepatică*

Într-un studiu efectuat la pacienți care prezentau grade diferite de insuficiență hepatică cronică stabilă (ușoară, moderată sau severă), nu s-au găsit diferențe semnificative clinic ale parametrilor farmacocinetici și nu se recomandă ajustarea dozei. Pentru informații suplimentare privind utilizarea Victrelis la pacienții cu boală hepatică avansată, vezi pct. 4.4.

##### *Insuficiența renală*

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic a parametrilor farmacocinetici între pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal și subiecții sănătoși. Boceprevir nu este eliminat prin dializă. Nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți sau în oricare stadiu de insuficiență renală.

##### *Sex*

În studiile de fază III nu s-au observat diferențe farmacocinetice legate de sex, la adulți.

### Rasă

Analizele farmacocinetice ale medicamentului Victrelis asupra grupurilor au arătat că rasa nu are niciun efect aparent asupra expunerii.

### Vârstă

Analizele farmacocinetice ale medicamentului Victrelis asupra grupurilor au arătat că vârsta nu are niciun efect aparent asupra expunerii.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu *in vitro* pe fibră Purkinje de la câine, boceprevir a prelungit durata potențialului de acțiune invers proporțional cu frecvența; importanța clinică rămâne incertă.

În studiile de toxicitate efectuate cu boceprevir administrat în doze repetate, s-a evidențiat o degenerare testiculară la șobolani la expuneri sistemice mai mici decât cele la om la dozele recomandate terapeutic. Acest lucru nu s-a observat la șoareci sau maimuțe.

Boceprevir nu a avut efect genotoxic în cadrul unui set de analize efectuate *in vitro* sau *in vivo*, incluzând mutageneza bacteriană, analizele limfocitelor din sângele periferic uman și analizele micronucleilor la șoareci.

În studii de carcinogenitate cu durată de 2 ani, carcinogenitatea nu a fost observată, dar a fost observată o incidență crescută a adenoamelor hepatocelulare la șoareci, care nu au fost semnificative statistic, la expuneri sistemice de 5,7 ori mai mari decât cele la om la dozele recomandate terapeutic. La șobolani nu s-au observat carcinoame sau adenoame. Tumorile hepatocelulare sunt considerate a fi determinate de inducția enzimatică și prin urmare, la om nu are nicio relevanță.

S-a demonstrat că boceprevir/substanțele derivate din medicament sunt excretate în laptele șobolanilor. Expunerea la boceprevir a sugarilor umani este estimată a fi mai mică de 1% din doză.

La șobolani, boceprevir a indus efecte reversibile asupra fertilității la femele și a dezvoltării embrionare timpurii, la expuneri de 1-2 ori mai mare decât expunerea sistemică umană la doza terapeutică recomandată. Scăderea fertilității a fost observată și la șobolanii masculi, produsă cel mai probabil datorită degenerescenței testiculare (degenerescența testiculară nu a fost observată la șoareci sau maimuțe). S-a evidențiat că boceprevir este lipsit de potențial embriotoxic sau teratogenic atât la șobolani cât și la iepuri la doze maternotoxice.

Datele obținute în cazul șobolanilor tineri sugerează că profilul farmacocinetic al medicamentului boceprevir poate fi diferit față de șobolanii adulți, posibil datorită imaturității unor căi de metabolizare. Nu sunt disponibile date referitoare la expunerea clinică la populația pediatrică (vezi pct. 4.2).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei:

Lauril sulfat de sodiu  
Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică  
Amidon pregelatinizat  
Stearat de magneziu

### Învelișul capsulei:

Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fier (E 172)  
Oxid roșu de fier (E 172)

### Cerneala roșie conține:

Shellac  
Oxid roșu de fier (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

### Păstrare de către farmacist

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

### Păstrare de către pacient

- A se păstra la frigider (2°C – 8°C) până la data de expirare.  
SAU
  - A se păstra în afara frigiderului la sau sub 30°C timp de până la 3 luni, până la data de expirare.  
După această perioadă, medicamentul trebuie aruncat.
- A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere transparente de polietilenă/fluorocrotilenă/PVC/aluminiu, care conțin 4 capsule în fiecare alveolă a blisterului. Fiecare alveolă a blisterului este sigilată prin căldură, cu partea detașabilă într-o configurație de 3 alveole pe blister și ambalate.

Mărimi de ambalaj: cutie a 84 capsule și ambalaj multiplu conținând 336 (4 cutii a 84) capsule.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 iulie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 februarie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

**ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIETĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului);
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că tuturor medicilor care se presupune a prescrie sau administra Victrelis le va fi furnizat un pachet de informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății conținând următoarele, la punerea pe piață:

- Material educațional pentru medici (MEM)
- Rezumatul caracteristicilor produsului (în întregime)
- Prospectul

MEM trebuie să conțină următoarele elemente esențiale:

- Informații detaliate cu privire la riscul de tulburări hematologice (în special anemie) asociat cu Victrelis, constând în descrierea efectivă a tulburărilor hematologice în ceea ce privește frecvența și timpul până la debut și simptomele clinice asociate.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Medicamentul nu mai este autorizat



#### **A. ETICHETAREA**

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie exterioară cu chenar albastru

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Victrelis 200 mg capsule  
boceprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține boceprevir 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea lactoză.  
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj cu mai multe cutii: 336 (4 cutii a 84) capsule  
84 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
Nu apăsați prin blister.  
A se administra în timpul mesei.  
A se administra de trei ori pe zi, dimineața, prânz și seara.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****Păstrare de către farmacist**

A se păstra la frigider.

**Păstrare de către pacient**

- A se păstra la frigider până la data de expirare.  
SAU
- A se păstra în afara frigiderului la sau sub 30°C timp de până la 3 luni, până la data de expirare.  
A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Victrelis

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Cutie interioară – fără chenarul albastru**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Victrelis 200 mg capsule  
boceprevir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține boceprevir 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea lactoză.  
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 capsule. Component al cutiei cu mai multe ambalaje, ce nu poate fi comercializat separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**



Administrare orală.  
Nu apăsați prin blister.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

- A se păstra la frigider până la data de expirare.  
SAU
- A se păstra în afara frigiderului la sau sub 30°C timp de până la 3 luni, până la data de expirare.  
A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/704/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Victrédis

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Victralis 200 mg capsule  
boceprevir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



Deschideți aici.

Medicamentul nu mai este autorizat

**B. PROSPECT**

Medicamentul nu mai este autorizat



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Victrelis 200 mg capsule Boceprevir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Victrelis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Victrelis
3. Cum să luați Victrelis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Victrelis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Victrelis și pentru ce se utilizează

##### Ce este Victrelis

Victrelis conține substanța activă boceprevir care ajută la combaterea infecției cu virus hepatitic tip C prin oprirea multiplicării virusului. Victrelis trebuie întotdeauna administrat împreună cu alte două medicamente. Acestea sunt numite peginterferon alfa și ribavirină. Victrelis nu trebuie utilizat singur.

##### Pentru ce se utilizează Victrelis

Victrelis, în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină este utilizat în hepatita cronică cu virus hepatitic tip C la adulți (numită și infecția VHC).

Victrelis poate fi utilizat la adulți care nu au fost tratați anterior pentru infecția cu VHC sau la cei care au folosit anterior medicamente numite „interferoni” și „interferoni pegilați”.

##### Cum acționează Victrelis

Victrelis inhibă replicarea directă a virusului și contribuie în acest fel la scăderea cantității de virus hepatitic tip C din organismul dumneavoastră.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Victrelis

##### Nu luați Victrelis în asociere cu peginterferon alfa și ribavirină dacă:

- sunteți **alergic** la boceprevir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- sunteți **gravidă**
- aveți o afecțiune numită „hepatită autoimună”
- luați bepridil, pimozidă, lurasidonă, midazolam pe cale orală, triazolam pe cale orală, simvastatină, lovastatină, alfuzosin, silodosin, medicamente tip ergot (cum sunt dihidro-ergotamină, ergonovină, ergotamină, sau metilergonovină), lumefantrină, halofantrină, quetiapină sau inhibitori de tirozin kinază.

Nu utilizați Victrelis dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu știți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Victrelis. Important: Vă rugăm să citiți de asemenea punctul „Nu utilizați” din prospectele medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină înainte de a utiliza Victrelis.

### Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să utilizați medicamentul dacă:

- ați avut vreodată o afecțiune a sângelui, cum este **anemia** (când nu aveți în sânge suficiente globule roșii sănătoase, care transportă oxigenul în corpul dumneavoastră)
- ați avut vreodată o afecțiune a sângelui cum este neutropenia (lipsa unui anumit tip de globule albe ale sângelui). Neutropenia afectează capacitatea corpului de a lupta împotriva infecțiilor
- ați avut vreodată o afecțiune a sângelui cum este pancitopenia (o combinație de număr scăzut de plachete sanguine, globule roșii și globule albe)
- aveți o infecție curentă sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape
- aveți insuficiență hepatică
- aveți o altă afecțiune la nivelul **ficatului** în plus față de infecția cu virusul hepatitic tip C
- aveți **HIV** (virusul imunodeficienței umane) sau ați avut vreodată orice altă problemă a sistemului imunitar
- vi s-a transplatat un organ
- aveți hepatită tip C cu un genotip altul decât genotipul 1
- ați fost un pacient la care tratamentul anterior cu un inhibitor de protează VHC a eșuat
- aveți sau cineva din familia dumneavoastră are bătăi neregulate ale inimii, în special o afecțiune numită „QT prelungit”
- aveți valori mici ale potasiului în sânge (hipokaliemie).

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Victrelis.

În timpul administrării Victrelis în asociere cu ribavirină și peginterferon alfa, au fost raportate reacții alergice grave. Vă rugăm vedeți „Reacții adverse posibile” pentru mai multe informații.

### Analize de laborator

Medicul dumneavoastră vă va recolta periodic analize de sânge. Aceste analize de sânge sunt efectuate pentru o serie de motive:

- pentru ca medicul dumneavoastră să știe dacă tratamentul este eficient
- pentru a ajuta medicul să stabilească durata tratamentului cu Victrelis
- pentru a verifica apariția reacțiilor adverse.

### Victrelis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală și medicamentele pe bază de plante.

În special, nu utilizați Victrelis dacă utilizați oricare din următoarele medicamente:

- alfuzosin și silodosin – utilizate pentru a trata simptomele unei prostate mărite
- bepridil – utilizat pentru afecțiuni ale inimii
- pimozid sau lurasidonă – utilizate pentru probleme de sănătate mintală
- midazolam pe cale orală sau triazolam pe cale orală – un sedativ administrat pe cale orală
- statine – simvastatină sau lovastatină
- medicamente tip „ergot”, cum sunt dihidro-ergotamină, ergonovină, ergotamină sau metilergonovină - utilizate pentru tratamentul migrenei și a durerilor de cap repetate
- lumefantrină și halofantrină – medicamente anti-malarie
- quetiapină – utilizată pentru a trata schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră
- inhibitori de tirozin kinază – utilizate ca și medicamente anticanceroase.

Nu utilizați Victrelis dacă dumneavoastră luați oricare din medicamentele de mai sus. Dacă nu știți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Victrelis.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați oricare dintre următoarele:

- contraceptive orale - drospirenonă
- medicamente inductoare de CYP3A4 (cum sunt antibiotice - rifampicină și medicamente anticonvulsivante - carbamazepină, fenobarbital, fenitoină)
- medicamente antiaritmice - amiodaronă, chinidină
- medicamente antimicrobiene – pentamidină
- unele neuroleptice
- medicamente antifungice – ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei HIV – efavirenz, etravirină
- inhibitori de protează HIV – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- sedative administrate intravenos – benzodiazepine (de exemplu alprazolam, midazolam, triazolam)
- imunosupresoare – tacrolimus, sirolimus, ciclosporină
- anumite statine – atorvastatină sau pravastatină
- metadonă
- terapie de substituție hormonală – medicamente pe bază de estrogen
- medicamente utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale - blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, nisoldipină, verapamil)
- medicamente utilizate pentru a trata simptomele unei prostate mărite – doxazosin și tamsulosin
- warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K, utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande să vă faceți mai des analize de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

### Sarcina și alăptarea

Sarcina trebuie evitată datorită utilizării Victrelis împreună cu ribavirină. Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru un copil nenăscut. Prin urmare, dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați **măsuri de precauție speciale** referitoare la activitatea sexuală dacă există orice șansă ca sarcina să apară:

- dacă sunteți o **femeie** aflată la vârsta fertilă care ia ribavirină:

trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de tratament, în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 4 luni după terminarea tratamentului. Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu ribavirină și timp de 4 luni după terminarea tratamentului. Trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți un **bărbat** care ia ribavirină:

să nu aveți contact sexual cu o femeie gravidă fără a **utiliza un prezervativ**. Acest lucru va reduce posibilitatea ca ribavirina să ajungă în corpul femeii. Dacă partenera dumneavoastră nu este gravidă, dar se află la vârsta fertilă, ea trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului. Dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu ribavirină și timp de 7 luni după terminarea tratamentului. Trebuie să discutați despre aceasta cu medicul dumneavoastră.

Este posibil ca boceprevir să fie excretat în laptele uman. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră vă va recomanda să opriți alăptarea sau să opriți utilizarea de Victrelis în timp ce alăptați.

Notă: vă rugăm, să citiți punctul „Sarcina și alăptarea” din prospectele medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină, înainte de a începe să utilizați Victrelis.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Victralis nu afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, sau de a folosi unelte sau utilaje. Cu toate acestea, tratamentul asociat cu Victralis, peginterferonul alfa și ribavirină vă poate face să vă simțiți obosit, să aveți o stare de leșin, să aveți o senzație de rotire, să aveți modificări ale tensiunii arteriale, să fiți confuz sau să aveți dificultăți în a vedea clar. Dacă se întâmplă aceasta, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

### **Victralis conține lactoză**

Victralis conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că nu puteți tolera sau digera anumite zaharuri (aveți o intoleranță la anumite zaharuri), cum ar fi deficitul de lactază Lapp sau malabsorbția de glucoză-galactoză, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Victralis**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât de mult trebuie să luați**

Doza recomandată de Victralis este de 4 capsule de trei ori pe zi (un total de 12 capsule pe zi). Luați capsulele dimineața, la prânz și seara, în timpul mesei sau al unei gustări ușoare. Utilizarea fără alimente poate compromite grav șansa dumneavoastră de succes la tratament.

### **Cum să luați acest medicament**

- Dezlipiți folia pentru a ajunge la capsulă – nu împingeți capsula prin blister deoarece împingerea capsulei prin ambalaj poate sparge capsula.
- Luați acest medicament pe cale orală.
- Acest medicament trebuie luat în timpul mesei sau al unei gustări.
- Victralis se ia întotdeauna în combinație cu peginterferon alfa și ribavirină.
- Durata administrării acestor medicamente va depinde de răspunsul dumneavoastră și de schema de tratament.

Notă: Vă rugăm să citiți punctul „Reacții adverse posibile” din prospectele medicamentelor peginterferon alfa și ribavirină, înainte de a începe utilizarea de Victralis.

### **Dacă luați mai mult Victralis decât trebuie**

Dacă utilizați mai mult Victralis decât trebuie, luați legătura cu un medic sau mergeți imediat la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

### **Dacă uitați să luați Victralis**

- Dacă ați uitat să luați o doză și sunt mai mult de 2 ore până la următoarea doză, luați doza cu înmânare. Apoi continuați să vă luați capsulele în mod obișnuit.
- Cu toate acestea, dacă sunt mai puțin de 2 ore până la următoarea doză, săriți peste doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți întrebări în legătură cu ce trebuie făcut, discutați cu medicul dumneavoastră.

### **Dacă încetați să luați Victralis**

Nu opriți tratamentul cu Victralis decât la sfatul medicului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului deoarece este posibil ca tratamentul dumneavoastră să nu funcționeze.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea acestui medicament:

**Opriiți tratamentul cu Victrelis și consultați imediat un medic, dacă observați oricare din următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:**

- dificultăți la respirație sau înghițire, respirație șuierătoare, urticarie, mâncărimi, umflarea feței, ochilor, buzelor, limbii sau gâtului - acestea sunt semne ale unei reacții alergice.

**Alte reacții adverse includ:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

**Generale:** durere de cap; frisoane, febră; senzație de rău (greață); simptome asemănătoare gripei; senzație de amețală, stare de slăbiciune; incapacitate de a dormi; poftă de mâncare scăzută, scădere în greutate; respirație superficială

**Gură, nas și gât:** tuse; uscăciune a gurii; gust ciudat

**Piele și păr:** piele uscată, mâncărime, erupție trecătoare pe piele; căderea părului sau sutișerea firului de păr

**Articulații și mușchi:** slăbiciune neobișnuită; articulații umflate și dureroase, crampe musculare care nu sunt determinate de efortul fizic

**Stomac și intestine:** diaree; stare de rău (vărsături)

**Boli psihice:** anxietate; sentimente de tristețe profundă sau de inutilitate (depresie); senzație de iritabilitate, tensiune și neliniște

**Sânge:** număr scăzut de globule roșii sanguine (anemie), scădere a numărului de globule roșii sanguine – semnele pot include senzație de oboseală, durere de cap, respirație superficială în timpul exercițiilor fizice; număr scăzut de neutrofile (neutropenie), număr scăzut de globule albe sanguine – semnele pot include creșterea riscului de a face mai multe infecții decât de obicei – incluzând febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulcerații la nivelul gurii.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

**Generale:** tremurături; leșin; dificultăți la respirație; senzație de sete; tulburări ale somnului; durere de cap pulsatilă; stare generală de rău; senzație de rotire

**Ochi și urechi:** ochi uscați; sunete în urechi; tulburări de vedere

**Gură, nas sau gât:** dureri la nivelul gurii, dureri de dinți; durere la înghițire; sângerare nazală, nas înfundat; modificări ale mirosului; pete dureroase și proeminente la nivelul gurii; senzație mare de sete cu uscăciunea gurii sau piele uscată; umflarea glandei tiroide, a gâtului sau a corzilor vocale; activitate scăzută a glandei tiroide; răni sau umflături la nivelul gurii, senzație de arsură la nivelul limbii, senzație de tensiune sau de plin la nivelul nasului, obrazilor și în spatele ochilor – uneori însoțită de durere ascuțită, febră sau nas înfundat (sinuzită)

**Piele și păr:** herpes, furnicături sau amorțeală la nivelul pielii; scăderea sensibilității sau a simțului tactil; erupție trecătoare pe piele, urticarie, înroșirea pielii, erupție trecătoare pe piele de culoare roșie, uneori cu vezicule (bășici) pline de puroi; piele sensibilă de culoare roșie și fierbinte, uneori însoțită de febră și frisoane; transpirație abundentă; boală la nivelul pielii cu pete roșii cu coajă groasă - uneori cu scuame argintii

**Articulații și mușchi:** spasme musculare; senzație de oboseală, slăbiciune musculară, senzație de frig; dureri de spate, dureri de gât, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor

**Stomac și intestine:** dureri la nivelul abdomenului și în partea dreaptă superioară a abdomenului sau spate; senzație de arsură la nivelul stomacului, indigestie; senzație de balonare, eructații (râgâială)

**Anus:** eliminare de gaze în exces (flatulență); hemoroizi; tranzit intestinal dificil (constipație)

**Căi urinare:** urinări mai dese decât în mod normal

**Organe sexuale:** o scădere a apetitului sexual; dificultăți în a obține sau a menține o erecție

**Boli psihice:** modificări ale stării de dispoziție; stare de agitație; pierderea memoriei, dificultăți de concentrare

**Torace:** dificultăți la respirație; disconfort toracic, durere în piept; senzație de greutate pe piept, cu respirație dificilă sau șuierătoare

**Inimă sau circulația sângelui:** bătăi rapide sau neregulate ale inimii; tensiune arterială crescută sau scăzută

**Sânge:** scăderea numărului de trombocite – simptomele pot include sângerări sau vânătăi produse mai ușor decât în mod normal; concentrații crescute de zahăr (glucoză) în sânge; concentrații crescute de trigliceride în sânge; concentrații crescute de acid uric în sânge; o combinație de număr scăzut de plachete sanguine, globule roșii și globule albe (pancitopenie); o scădere severă a numărului de neutrofile (agranulocitoză)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

**Generale:** senzație de amețelă; artrită; tendință crescută la sângerare; ganglioni umflați la nivelul gâtului sau axilei sau la nivel inghinal; senzație de arsură intensă sau junghi; creșterea sensibilității la lumină, la sunete, la atingere sau gustului; diabet zaharat

**Ochi și urechi:** ochi roșii; durere la nivelul ochilor; pierderea auzului; tulburări de auz; umflături în jurul pleoapelor; lăcrimare abundentă; curgerea secrețiilor de la nivelul ochilor sau urechilor; senzație anormală în jurul ochilor, pete roșii la nivelul albului ochilor; îngălbenirea albului ochilor sau a pielii

**Gură, nas sau gât:** răgușeală, gât sau buze uscate; durere sau sângerare la nivelul gingiilor; dinți sensibili sau durere de dinți; limba umflată, cu modificări de culoare sau cu rani; pașici pe limbă; durere severă la înghițire; dureri în piept în zona plămânilor; durere în piept care se înrăutățește la respirația adâncă; salivare necontrolată; activitate crescută a glandei tiroide

**Piele și păr:** urticarie; răni deschise; intoleranță la căldură; față foarte roșie; față palidă; pielea de culoare galbenă; erupții la nivelul pielii determinate de soare; rană care nu se vindecă normal

**Mâini sau picioare:** senzație de durere, amorțeală, furnicăături sau înțepături; cheaguri de sânge la nivelul unei vene, senzație de frig într-un braț sau picior; inflamație dureroasă a încheieturilor în special la nivelul picioarelor (gută)

**Stomac și intestine:** dureri difuze de stomac; pancreatită

**Căi urinare:** dureri la urinare; senzație de arsură sau dificultate la urinare; urinări frecvente în timpul nopții

**Rect sau anus:** mâncărimi anale; incapacitatea de a ține scaun sau scaune cu culoare modificată; motilitatea intestinală crescută; sângerări anale

**Organe sexuale:** absența menstruației; menstruații abundente sau prelungite; sângerări uterine (adică sângerări prelungite > 7 zile sau excesive la intervale neregulate sau mai frecvente decât normal, sângerările apărute la femei aflate la menopauză la cel puțin 6 luni până la 1 an după oprirea ciclurilor menstruale)

**Boli psihice:** furie; atitudine sau comportament ostil; comportament amenințător; probleme cu abuzul de substanțe; comportament anormal; senzație de confuzie; idei de sinucidere; frică bruscă intensă sau panică; idei de persecuție; dificultate în rezolvarea problemelor

**Musculare:** dureri la nivelul oaselor; dureri locale sau generalizate

**Torace:** pneumonie

**Inimă sau circulația sângelui:** bătăi anormale sau rapide ale inimii; afecțiuni ale inimii provocate de slabă circulație a sângelui la nivelul inimii

**Sânge:** concentrații scăzute de potasiu în sânge; concentrații crescute de calciu în sânge

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

**Generale:** dificultăți în respirație și transpirații; tumori la nivelul glandei tiroide; infecții la nivelul sângelui; umflarea sau apariția de noduli la nivelul organelor; afecțiuni care determină paralizie musculară; afecțiuni ale creierului – semne care pot include durere de cap și febră, paralizia unei părți a corpului, gât rigid, sensibilitate la lumină

**Ochi și urechi:** durere de ureche

**Piele și păr:** înroșire a pielii; infecții bacteriene la nivelul pielii

**Stomac și intestine:** probleme cu digestia alimentelor; vărsătură cu sânge; vărsături, diaree și dureri severe în colțul din dreapta sus al stomacului (abdominale)

**Organe sexuale:** scăderea cantității de spermă

**Boli psihice:** modificări de dispoziție; sentimentul că viața se destramă; vederea, simțirea sau auzirea de lucruri care nu sunt reale (halucinații); gânduri de sinucidere (suicid) tentative de sinucidere; sentimente de fericire mare (manie) și apoi sentimente de tristețe profundă sau de inutilitate

**Torace:** dificultăți la respirație în poziție culcată; infecții pulmonare grave cum este pneumonia; dureri acute în piept care se înrăutățesc la respirație; dureri în spatele sternului, care pot iradia spre gât și umeri

**Inimă sau circulația sângelui:** infarct miocardic; stop respirator; cheag de sânge la nivelul unui picior sau braț; scăderea circulației sângelui către unele părți ale creierului (de exemplu amețală, vedere dublă sau slăbiciune pe ambele părți ale corpului)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

**Piele și păr:** erupție severă trecătoare la nivelul pielii, care poate fi însoțită de febră, oboseală, umflarea feței sau a glandelor limfatice, creșterea eozinofilelor (un tip de celule albe ale sângelui), efecte asupra ficatului, rinichilor sau plămânilor (o reacție numită DRESS); reacție gravă la nivelul pielii, incluzând apariția de bășici sau descuamarea pielii (o reacție numită sindrom Stevens-Johnson)

**Rinichi:** insuficiență renală (în general reversibilă după încheierea tratamentului)

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Victrelis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

### Păstrare de către farmacist

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

### Păstrare de către pacient

- A se păstra la frigider (2°C – 8°C) până la data de expirare. SAU
  - A se păstra în afara frigiderului la sau sub 30°C timp de până la 3 luni, până la data de expirare. După această perioadă, medicamentul trebuie să fie aruncat.
- A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Conține Victrelis

- Substanța activă este boceprevir. Fiecare capsulă conține boceprevir 200 mg.
- Celelalte componente sunt: lauril sulfat de sodiu, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, amidon pregelatinizat, stearat de magneziu, oxid galben de fier (E 172), oxid roșu de fier (E 172), dioxid de titan (E171), gelatină și șerlac.

### Cum arată Victrelis și conținutul ambalajului

Fiecare capsulă are un cap opac de culoare brun-gălbuie, cu semnul „MSD” imprimat cu cerneală roșie și un corp opac, de culoare aproape albă, care are imprimat cu cerneală roșie codul „314”.

Blister care se desfac și care conțin 12 capsule (benzi a 3 x 4 capsule).

Mărimi de ambalaj: cutie a 84 capsule și ambalaj multiplu conținând 336 (4 cutii a 84) capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire  
EN11 9BU  
Marea Britanie

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoec\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 82 45 61 2612)  
e-mail@msd.de

**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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.O.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoec\_greece@merck.com

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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



**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.

**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 804610  
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

**Acest prospect a fost revizuit în {EU/AA/A}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.