

VICTRELIS™
(boceprevir), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Cápsulas

200 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VICTRELIST™ (boceprevir), MSD

APRESENTAÇÕES

VICTRELIST™

Cápsulas de

- 200 mg em embalagem com 336 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

VICTRELIST™ 200 mg:

Cada cápsula contém 200 mg de boceprevir.

Excipientes: laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio. Composição da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido férreo amarelo e óxido férreo vermelho. Tinta de impressão vermelha: goma-laca e óxido férreo vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VICTRELIST™ (boceprevir) é indicado para tratamento de infecção crônica por hepatite C (HCV) genótipo 1, em combinação com alfa-peginterferona e ribavirina, em pacientes adultos (18 anos ou mais) com doença hepática compensada previamente não-tratada ou que não tenham respondido ao tratamento anterior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de VICTRELIST™ como tratamento para infecção crônica por hepatite C (genótipo 1) foi avaliada em aproximadamente 1500 indivíduos adultos não tratados anteriormente (SPRINT-2) ou sem resposta ao tratamento anterior (RESPOND-2) nos estudos clínicos Fase III. Em ambos os estudos, a adição de VICTRELIST™ ao tratamento-padrão atual (alfa-peginterferona e ribavirina) aumentou significativamente as taxas de resposta virológica sustentada (RVS) em comparação com o tratamento-padrão atual administrado isoladamente.

Pacientes Não Tratados Anteriormente

O SPRINT-2 (P05216) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que comparou dois esquemas terapêuticos de VICTRELIST™ 800 mg via oral (VO) três vezes ao dia em combinação com PR [alfa-peginterferona 2b 1,5 mcg/kg/semana por via subcutânea e posologia baseada no peso com ribavirina (600-1400 mg/dia VO divididos em duas vezes ao dia)] ao de PR isoladamente em indivíduos adultos com infecção crônica por hepatite C (HCV genótipo 1) com níveis detectáveis de HCV-RNA e não tratados anteriormente com alfa-peginterferona. Os indivíduos foram distribuídos de forma randômica em uma proporção de 1:1:1 para duas coortes (Coorte 1/não-Negros e Coorte 2/Negros) e estratificados por genótipo de HCV (1a ou 1b) e por carga viral de HCV-RNA (\leq 400.000 UI/mL vs. $>$ 400.000 UI/mL) para um dos seguintes braços de tratamento:

- alfapeginterferona 2b + ribavirina por 48 semanas (PR48).
- alfapeginterferona 2b + ribavirina por quatro semanas seguidas de VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b + ribavirina por 24 semanas. Os indivíduos prosseguiram então em esquemas diferentes baseados na terapia orientada pela resposta (VICTRELIST™-TOR) da 8^a Semana de Tratamento (ST). Todos os pacientes deste braço de tratamento ficaram limitados a 24 semanas de terapia com VICTRELIST™.
 - Indivíduos com HCV-RNA indetectável na ST8, que mantinham-se indetectáveis até a ST24, tinham o tratamento suspenso na ST28 e entraram no acompanhamento.
 - Indivíduos com HCV-RNA detectável na ST8 ou qualquer Semana de Tratamento subsequente, mas indetectáveis na ST24 (pacientes com resposta tardia) tiveram o tratamento modificado para placebo, em esquema cego na visita da ST28 e continuaram o tratamento com alfapeginterferona 2b + ribavirina por mais 20 semanas, com duração de tratamento total de 48 semanas.
- alfapeginterferona 2b + ribavirina por quatro semanas seguidas de VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b + ribavirina por 44 semanas (VICTRELIST™-PR48).

Todos os indivíduos com HCV-RNA detectável no plasma na ST24 foram descontinuados do tratamento. A Resposta Viroológica Sustentada (RVS) ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável¹ no plasma na 24^a semana de acompanhamento.

A adição de VICTRELIST™ a alfapeginterferona 2b e ribavirina aumentou significativamente as taxas de RVS em comparação com alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente na coorte combinada (63% a 66% nos braços que receberam VICTRELIST™ vs. 38% controle PR48) para os indivíduos distribuídos de forma randômica que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicamento de estudo (População de Conjunto de Análise Completo) (veja Tabela 1) e reduziu a duração da terapia para 28 semanas para pacientes com resposta na ST8. As taxas de RVS para negros que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfapeginterferona 2b e ribavirina foram de 42% a 53%; taxas aproximadamente duas vezes mais altas que a taxa RVS para o controle PR48 (23%) (veja Tabela 10). Uma análise secundária dos indivíduos que receberam pelo menos uma dose de VICTRELIST™ ou placebo após o período de introdução de quatro semanas com alfapeginterferona 2b/ribavirina (População de Intenção de Tratamento Modificada) demonstrou taxas de RVS na coorte combinada da 67% a 68% nos braços que receberam VICTRELIST™ em comparação com 40% no controle PR48.

Tabela 1
Resposta Viroológica Sustentada (RVS)*, Final de Tratamento (FDT) e Taxas de Recidiva[†]
de Pacientes Não Tratados Anteriormente

Coortes de Estudo	VICTRELIST™-TOR	VICTRELIST™-PR48	PR48
Coorte 1 Mais Coorte 2	n=368	n=366	n=363
RVS [‡] %	63	66	38
FDT(HCV-RNA indetectável)%	71	76	53
Recidiva [†] % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
Coorte 1 (não-Negros)	n=316	n=311	n=311
RVS [‡] %	67	68	40
FDT(HCV-RNA indetectável)%	74	77	57
Recidiva [†] % (n/N)	9 (21/232)	8 (18/230)	23 (37/162)
Coorte 2 (Negros)	n=52	n=55	n=52
RVS [‡] %	42	53	23

¹ Nos estudos clínicos, o HCV-RNA no plasma foi medido com um ensaio Roche COBAS TaqMan™ com limite de detecção de 9,3 UI/mL.

FDT (HCV-RNA indetectável) %	50	65	29
Recidiva [†] % (n/N)	12 (3/25)	17 (6/35)	14 (2/14)

*O Conjunto de Análise Completo (CAC) consistiu de todos os indivíduos distribuídos de forma randômica (N=1097) que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicamento de estudo (alfapeginterferona 2b, ribavirina ou VICTRELIST™). A média de idade dos indivíduos distribuídos de forma randômica era de 49,1 anos. A distribuição racial dos indivíduos foi a seguinte: 82% brancos, 14% negros, 2% asiáticos, 1% multirraciais, 1% índios americanos ou nativos do Alasca. A distribuição dos indivíduos por sexo foi de 60% homens e 40% mulheres.

[†] A taxa de recidiva foi a proporção de indivíduos com HCV-RNA indetectável ao Final de Tratamento (FDT) e HCV-RNA detectável ao Final do Acompanhamento (FDA) entre indivíduos com HCV-RNA indetectável no FDT e nenhum dado faltante ao Final do Acompanhamento (FDA).

[‡]RVS: O ultimo valor disponível no período na ou após a 24^a Semana de Acompanhamento (SA). Se não houvesse esse valor, o valor da SA12 era utilizado. As taxas de RVS24 (RVS com abordagem “faltante=falha”) foram quase idênticas. Coorte 1: 39% PR48; 66% VICTRELIST™-TOR, 68% VICTRELIST™-PR48. Coorte 2: 21% PR48, 42% VICTRELIST™-TOR, 51% VICTRELIST™-PR48. Coorte 1+Coorte 2: 37% PR48; 62% VICTRELIST™-TOR, 65% VICTRELIST™-PR48.

A resposta à interferona (definida como $\geq 1\text{-log}_{10}$ redução da carga viral na ST4) foi preditiva da RVS. Os indivíduos tratados com VICTRELIST™ que demonstraram resposta à interferona na ST4 atingiram taxas de RVS de 79-81%. Nos indivíduos com $< 1\text{-log}_{10}$ de redução da carga viral na ST4 (baixa resposta ao interferon), o tratamento com a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina resultou em taxas de RVS de 28-38%, respectivamente, em comparação com 4% entre os pacientes tratados com o padrão de tratamento atual.

A terapia orientada pela resposta com base na resposta da semana ST8 é igualmente eficaz como a adição de VICTRELIST™ ao esquema padrão de tratamento de 48 semanas. Cinquenta e sete por cento (208/368) dos indivíduos do braço VICTRELIST™-TOR apresentavam RNA de HCV indetectável na ST8 (pacientes com resposta precoce). Após contabilizar as descontinuações de tratamento, 44% (162/368) dos indivíduos atingiram a ST24 e foram designados para um curto (28 semanas) tratamento com VICTRELIST™ em combinação com alfaapeginterferona 2b/ribavirina no braço VICTRELIST™-TOR. Esses pacientes com resposta na ST8 no braço VICTRELIST™-TOR demonstraram taxas similares de RVS (156/162 ou 96%) após 28 semanas de tratamento em comparação com a população pareada no braço de VICTRELIST™-PR48 (indivíduos do braço VICTRELIST™-PR48 que também apresentavam HCV-RNA indetectável da ST8 à ST24) (155/161 ou 96%) (veja Tabela 2).

Da mesma maneira, os indivíduos do braço VICTRELIST™-TOR com HCV-RNA detectável em qualquer ensaio da ST8 até a ST24, mas que atingiram HCV-RNA indetectável na ST24 (82/368, 22%) foram considerados pacientes com resposta tardia e receberam um tratamento inicial de 4 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina, depois 24 semanas de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b/ribavirina seguido de 20 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente no braço VICTRELIST™-TOR. Esses pacientes com resposta tardia a VICTRELIST™-TOR, os quais foram designados para o braço VICTRELIST™-TOR que recebeu 48 semanas de tratamento, também apresentaram taxas de RVS (72%, 59/82) similares às dos indivíduos do braço VICTRELIST™-PR48 (75%, 55/73) (veja Tabela 11). Os indivíduos do braço VICTRELIST™-TOR receberam no total 48 semanas de terapia com alfaapeginterferona 2b/ribavirina, mas apenas 24 semanas de VICTRELIST™ (ST4 à ST28). Esses pacientes com resposta tardia do braço VICTRELIST™-TOR tenham continuado com alfaapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente (mais placebo) pelas últimas 20 semanas de terapia. Os indivíduos do braço VICTRELIST™-PR48 receberam VICTRELIST™ mais alfaapeginterferona 2b/ribavirina por 44 semanas. Esses dados embasam o conceito de que a terapia continuada com VICTRELIST™ além do padrão de tratamento alfaapeginterferona 2b/ribavirina após a ST28 (conforme realizado no braço VICTRELIST™-PR48) não melhora as taxas de RVS nos pacientes com resposta tardia que recebem um total de 48 semanas de tratamento com alfaapeginterferona 2b/ribavirina.

Tabela 2
Resposta Viroológica Sustentada (RVS), Final de Tratamento (FDT) e Taxas de Recidiva
nos Braços Avaliados com HCV-RNA Indetectável ou Detectável da ST8 à ST24 em
Pacientes Não Tratados Anteriormente que Receberam VICTRELIS™.

	HCV-RNA indetectável na ST8*		HCV-RNA detectável na ST8*	
	VICTRELIS™- TOR [†]	VICTRELIS™- PR48	VICTRELIS™- TOR [†]	VICTRELIS™- PR48
RVS [‡] % (n/N)	96 (156/162)	96 (155/161)	72 (59/82)	75 (55/73)
FDT (HCV-RNA indetectável), % (n/N)	100 (162/162)	99 (159/161)	80 (66/82)	90 (66/73)
Recidiva [§] (n/N)	3 (5/161)	1 (2/157)	11 (7/66)	14 (9/64)

*De acordo com o desenho do estudo, os indivíduos com HCV-RNA indetectável na ST8 e todos os ensaios subsequentes até a ST24 finalizaram o tratamento na ST28 (duração de tratamento designada pelo Sistema Interativo de Resposta à Voz (IVRS)).

[†]VICTRELIS™-TOR – Indivíduos receberam alfapeginterferona 2b/ribavirina por 4 semanas, depois VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b/ribavirina da seguinte maneira: VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b/ribavirina por 24 semanas (indivíduos com HCV-RNA indetectável na ST8 e todos os ensaios subsequentes até a ST24) ou VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b/ribavirina por 24 semanas seguido de placebo + alfapeginterferona 2b/ribavirina por 20 semanas (indivíduos com HCV-RNA detectável em qualquer ensaio da ST8 até a ST24, porém atingindo HCV-RNA indetectável na ST24).

[‡]Resposta Viroológica Sustentada (RVS): O último valor disponível no período na Semana de Acompanhamento (SA) 24 ou após. Se não houver nenhum valor disponível, o valor da SA12 foi utilizado.

[§]A taxa de Recidiva foi a proporção de indivíduos com HCV-RNA indetectável ao Final de Tratamento (FDT) e HCV-RNA detectável ao Final do Acompanhamento (FDA) entre os indivíduos que eram indetectáveis na FDT e sem dados faltantes no Final do Acompanhamento (FDA).

As taxas RVS nos indivíduos dos braços VICTRELIS™-TOR e VICTRELIS™-PR48 em comparação com os indivíduos que receberam alfapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente com as características basais a seguir foram as seguintes: HCV-RNA basal >400.000 UI/mL (62% e 65% vs. 34%), doença hepática avançada (F3/4) (41% e 52% vs. 38%), genótipo 1a (59% e 62% vs. 34%), e genótipo 1b (71% e 73% vs. 40%).

Pacientes Que Não Responderam à Terapia Anterior

O RESPOND-2 (P05101) foi um estudo randomizado e duplo-cego, que comparou dois esquemas terapêuticos de VICTRELIS™ 800 mg VO três vezes ao dia em combinação com PR (alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg/semana por via subcutânea e ribavirina baseada no peso [600-1400 mg/dia VO dividida em duas vezes ao dia] em comparação com PR isoladamente em indivíduos adultos com infecção crônica com hepatite C (HCV genótipo 1) já tratados anteriormente (pacientes com resposta inicial não mantida à interferona [conforme definido historicamente por redução da carga viral de HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ na 12^a semana ou HCV-RNA indetectável ao final do tratamento anterior com subsequente HCV-RNA detectável no plasma] e pacientes que não responderam ao tratamento anterior com alfapeginterferona e ribavirina. Os indivíduos foram distribuídos de forma randômica em proporção de 1:2:2 e estratificados com base na resposta ao tratamento anterior (com recidiva *versus* pacientes que não apresentaram resposta) e por subtipo de HCV (1a *versus* 1b) para um dos seguintes braços de tratamento:

- alfapeginterferona 2b + ribavirina por 48 semanas (PR48).
- alfapeginterferona 2b + ribavirina por 4 semanas seguido de VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b + ribavirina por 32 semanas. Os indivíduos continuaram então em diferentes esquemas de tratamento com base na terapia orientada pela resposta na ST8 (VICTRELIS™-TOR). Todos os pacientes desse braço de tratamento ficaram limitados a 32 semanas de VICTRELIS™.

- Os indivíduos com HCV-RNA indetectável na ST8 e ST12 completaram a terapia na visita da ST36.
- Os indivíduos com HCV-RNA detectável na ST8, porém subsequentemente indetectáveis na ST12 (pacientes com resposta tardia) começaram a receber placebo na visita ST36 e continuaram o tratamento com alfapeginterferona 2b + ribavirina por mais 12 semanas, com duração total de tratamento de 48 semanas.
- alfapeginterferona 2b + ribavirina por 4 semanas seguido de VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia + alfapeginterferona 2b + ribavirina por 44 semanas (VICTRELIST™-PR48).

Todos os indivíduos com HCV-RNA detectável no plasma na ST12 foram descontinuados do tratamento. A Resposta Viroológica Sustentada (RVS) ao tratamento foi definida como HCV-RNA indetectável¹ no plasma na 24^a Semana de Acompanhamento.

A adição de VICTRELIST™ à terapia com alfapeginterferona 2b e ribavirina aumentou significativamente as taxas de RVS em comparação com alfapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente (59% a 66% para braços de tratamento com VICTRELIST™ vs. 21% para controle PR48) para indivíduos distribuídos de forma randomizada que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicamento de estudo, permitindo a redução do tempo de tratamento para 36 semanas (veja Tabela 3). Uma análise secundária de indivíduos que receberam pelo menos uma dose de VICTRELIST™ ou placebo após a introdução de quatro semanas com alfapeginterferona 2b/ribavirina (População de Intenção de Tratamento Modificada) demonstrou taxas de RVS de 61% a 67% nos braços de tratamento que receberam VICTRELIST™ em comparação com 22% no controle PR48.

A obtenção da RVS foi associada à resposta do indivíduo à terapia com alfapeginterferona 2b/ribavirina, quer seja definida pela classificação da resposta ao tratamento anterior, ou por uma redução de HCV-RNA na ST4 (veja Tabela 3). A resposta na ST4 foi um forte fator preditivo de RVS em comparação com a resposta ao tratamento anterior e permitiu a determinação da resposta do indivíduo à interferona durante o tratamento.

Tabela 3
Resposta Viroológica Sustentada (RVS)^{*}, Final de Tratamento (FDT), e Taxas de Recidiva[†] para Pacientes que Não Responderam à Terapia Anterior

		Resposta ao Tratamento Anterior		Resposta de Introdução [‡] (Redução da Carga Viral)	
	Global	Pacientes sem resposta à terapia [‡]	Com Recidiva [§]	<1-log ₁₀ declínio	≥1-log ₁₀ declínio
PR48 (N=80)					
RVS [#] % (n/N)	21 (17/80)	7 (2/29)	29 (15/51)	0 (0/12)	25 (17/67)
Recidiva [†] % (n/N)	32 (8/25)	33 (1/3)	32 (7/22)	0 (0/0)	32 (8/25)
FDT % (n/N)	31 (25/80)	10 (3/29)	43 (22/51)	0 (0/12)	37 (25/67)
VICTRELIST™-TOR (N=162)					
RVS [#] % (n/N)	59 (95/162)	40 (23/57)	69 (72/105)	33 (15/46)	73 (80/110)
Recidiva [†] % (n/N)	15 (17/111)	18 (5/28)	14 (12/83)	12 (2/17)	16 (15/94)
FDT % (n/N)	70 (114/162)	54 (31/57)	79 (83/105)	41 (19/46)	86 (95/110)
VICTRELIST™-PR48 (N=161)					
RVS [#] % (n/N)	66 (107/161)	52 (30/58)	75 (77/103)	34 (15/44)	79 (90/114)

Recidiva [†] % (n/N)	12 (14/121)	14 (5/35)	10 (9/86)	25 (5/20)	9 (9/99)
FDT % (n/N)	77 (124/161)	60 (35/58)	86 (89/103)	48 (21/44)	89 (101/114)

^{*}A análise completa consistiu de todos os indivíduos distribuídos de forma randômica (N=403) que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicamento de estudo (alfapeginterferona 2b, ribavirina, ou VICTRELISTTM). A média de idade dos indivíduos distribuídos de forma randômica foi de 52,7 anos. A distribuição racial dos indivíduos foi a seguinte: 85% brancos, 12% negros, 1% asiáticos, <1% multirraciais, <1% havaianos nativos ou outros indivíduos de Ilhas do Pacífico. A distribuição dos indivíduos por sexo foi de 67% homens e 33% mulheres.

[†]A taxa de recidiva foi a proporção de indivíduos com HCV-RNA indetectável ao Final de Tratamento (FDT) e HCV-RNA detectável ao Final do Acompanhamento (FDA) entre os indivíduos indetectáveis ao FDT e sem dados faltantes de Final do Acompanhamento (FDA).

[‡]Pacientes sem resposta anterior = indivíduos que não atingiram a RVS após pelo menos 12 semanas de tratamento anterior com alfaapeginterferona 2b/ribavirina, porém demonstraram redução $\geq 2 \log_{10}$ de HCV-RNA na 12^a semana.

[§]Com Recidiva ao Tratamento Anterior = indivíduos que não conseguiram atingir a RVS após pelo menos 12 semanas de tratamento anterior com alfaapeginterferona 2b/ribavirina, porém apresentaram HCV-RNA indetectável ao final do tratamento.

[¶]Onze indivíduos não tiveram a avaliação da ST4 (HCV-RNA) e não foram incluídos nos resultados de resposta ao Lead-In.

[#]Resposta Virológica Sustentada (RVS): O último valor disponível na 24^a Semana de Acompanhamento (SA) ou após. Se não houver esse valor, o valor da SA12 foi utilizado. As taxas de RVS24 (RVS com abordagem “faltante=falha”) 17/80 [21,3%] PR48, 94/162 [58,0%] VICTRELISTTM-TOR, 106/161 [65,8%] VICTRELISTTM-PR48.

A terapia orientada pela resposta com base na resposta da ST8 é igualmente eficaz à da adição de VICTRELISTTM ao esquema-padrão de tratamento de 48 semanas. Quarenta e seis por cento (74/162) dos indivíduos do braço VICTRELISTTM-TOR e 52% (84/161) dos indivíduos do braço VICTRELISTTM-PR48 responderam precocemente (indivíduos com HCV-RNA indetectável na ST8). Dos pacientes com resposta na ST8, 71 indivíduos apresentaram HCV-RNA indetectável na ST12 no braço VICTRELISTTM-TOR e 81 indivíduos tinham HCV-RNA indetectável na ST12 no braço VICTRELISTTM-PR48. Os pacientes do grupo VICTRELISTTM-TOR indetectáveis na ST8 que receberam 36 semanas de terapia (tratamento inicial de 4 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina seguido de 32 semanas de VICTRELISTTM com alfaapeginterferona 2b/ribavirina) apresentaram taxa RVS de 86% (64/74) em comparação com taxa de RVS de 88% (74/84) na população pareada no braço VICTRELISTTM-PR48 que recebeu 48 semanas de terapia (tratamento inicial de 4 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina seguido de 44 semanas de VICTRELISTTM com alfaapeginterferona 2b/ribavirina) (veja Tabela 4).

Dentre os indivíduos que apresentavam HCV-RNA detectável na ST8, a taxa de RVS no braço VICTRELISTTM-TOR foi de 40% (29/72) em comparação com taxa de RVS de 43% (30/70) na população pareada no braço VICTRELISTTM-PR48 (veja Tabela 4). Trinta e oito indivíduos do braço VICTRELISTTM-TOR e 37 indivíduos do braço VICTRELISTTM-PR48 apresentaram HCV-RNA detectável na ST8, porém o HCV-RNA foi subsequentemente indetectável na ST12 (pacientes com resposta tardia). Os pacientes com resposta tardia do grupo VICTRELISTTM-TOR, que receberam tratamento inicial de 4 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina depois 32 semanas de VICTRELISTTM com alfaapeginterferona 2b/ribavirina seguidos de 12 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente, apresentaram taxa de RVS de 76% (29/38) em comparação com uma taxa de RVS de 62% (23/37) na população pareada no braço VICTRELISTTM-PR48, que recebeu 4 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina seguidas de 44 semanas de VICTRELISTTM além de alfaapeginterferona 2b/ribavirina. Esses dados denotam que em pacientes com resposta tardia, o tratamento de 36 semanas de VICTRELISTTM em adição à alfaapeginterferona 2b e ribavirina seguidas de 12 semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente é adequado e que o tratamento com VICTRELISTTM pode ser reduzido para 32 semanas nos pacientes que receberam terapia anterior.

Tabela 4

Resposta Virológica Sustentada (RVS), Final de Tratamento (FDT), e Taxas de Recidiva nos Braços Experimentais com HCV-RNA Indetectável ou Detectável na ST 8 em Pacientes sem Resposta à Terapia Anterior

	HCV-RNA indetectável na ST 8		HCV-RNA detectável na ST 8	
	VICTRELIST™-TOR[†]	VICTRELIST™-PR48	VICTRELIST™-TOR^{†, §}	VICTRELIST™-PR48
RVS* %, (n/N)	86 (64/74)	88 (74/84)	40 (29/72)	43 (30/70)
FDT (HCV-RNA indetectável), %, (n/N)	97 (72/74)	95 (81/84)	56 (40/72)	57 (40/70)
Recidiva [‡] %, (n/N)	11 (8/71)	8 (6/80)	24 (9/38)	21 (8/38)

*Resposta Virológica Sustentada (RVS): O último valor disponível na 24^a Semana de Acompanhamento (SA) e após. Se não houvesse esse valor, o valor da 12^a SA foi utilizado.

[†]VICTRELIST™-TOR – Indivíduos receberam alfaapeginterferona 2b/ribavirina por 4 semanas, depois: (1) VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia + alfaapeginterferona 2b/ribavirina por 32 semanas (indivíduos com HCV-RNA indetectável na ST8 e ST12) ou (2) VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia + alfaapeginterferona 2b/ribavirina por 32 semanas seguido de placebo + alfaapeginterferona 2b/ribavirina por 12 semanas (indivíduos HCV-RNA detectável na ST8, mas subsequentemente negativo na ST12).

[‡]A taxa de recidiva foi a proporção de indivíduos com HCV-RNA indetectável ao Final de Tratamento (FDT) e HCV-RNA detectável ao Final do Acompanhamento (FDA) entre os indivíduos com HCV-RNA indetectável ao FDT e sem dados faltantes ao Final do Acompanhamento (FDA).

[§]Inclui todos os indivíduos com HCV-RNA detectável na ST8. Os pacientes com resposta tardia representam um subgrupo deste grupo, indivíduos com HCV-RNA detectável na ST8, mas subsequentemente indetectável na ST12. Entre os pacientes com resposta tardia, a taxa de RVS foi de 76% (29/38) no braço VICTRELIST™-TOR e 62% (23/37) no braço VICTRELIST™-PR48.

A diferença no número de indivíduos que atingiram a RVS entre o braço VICTRELIST™-TOR e o braço VICTRELIST™-PR48 é explicada por desequilíbrios na resposta ao tratamento observada enquanto os indivíduos de cada braço estavam recebendo terapia idêntica antes da ST36.

As taxas de RVS dos indivíduos dos braços VICTRELIST™-TOR e VICTRELIST™-PR48 em comparação com os indivíduos que receberam alfaapeginterferona 2b/ribavirina isoladamente com os seguintes fatores basais foram as seguintes: HCV-RNA basal >400.000 UI/mL (57% e 66% vs. 19%), doença hepática avançada (F3/4) (44% e 68% vs. 13%), genótipo 1a (53% e 64% vs. 24%), e genótipo 1b (67% e 70% vs. 18%).

Uso com Eritropoietina nos Estudos Fase III

O uso de eritropoietina foi permitido com ou sem redução da dose de ribavirina nos estudos clínicos em indivíduos não tratados anteriormente e indivíduos que não haviam respondido à terapia anterior como terapia de suporte para controle da anemia [veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Anemia e REAÇÕES ADVERSAS, Anemia**]. As diretrizes utilizadas para eritropoietina durante os estudos clínicos são apresentadas na Tabela 5. Consulte a bula da ribavirina para detalhes adicionais a respeito de ajuste posológico.

Tabela 5
Diretrizes utilizadas nos Estudos Clínicos para Uso de Eritropoietina para Pacientes com Anemia

Valor de Hemoglobina	Tratamento	Monitoramento
≤ 10 g/dL	Iniciar eritropoietina 40.000 unidades SC, semanalmente (formulações de ação prolongada de eritropoietina DEVEM ser evitadas).	Após o início da terapia com eritropoietina, recomenda-se monitoramento semanal de valores de hemoglobina.
>10 a <12 g/dL	Se estiver recebendo eritropoietina, reduzir a dose de eritropoietina em 25% a 50% se os níveis de hemoglobina aumentam em >1 g/dL no período de 2 semanas ou >2 g/dL no período de 4 semanas.	Se hemoglobina sérica estiver estável nas medições de 4 semanas consecutivas enquanto estiver recebendo um esquema posológico estável de eritropoietina, então diminuir o monitoramento da hemoglobina a cada 2 semanas, e então, se estável, a cada 2 a 4 semanas.
≥ 12 g/dL	Suspender a dose seguinte de eritropoietina com subsequente diminuição gradual da dose para manter a variação-alvo (10-12 g/dL).	Continuar a monitorar a cada 4 semanas de terapia, ou mais frequentemente se clinicamente indicado.

Entre todos os braços de tratamento com VICTRELIST™ e os braços de controle em ambas as populações de estudo, a anemia foi consistentemente associada a maiores taxas de RVS, com a maioria dos indivíduos anêmicos tendo recebido eritropoietina para controlar a anemia. As taxas de RVS ficaram entre 8% e 32% mais altas em indivíduos anêmicos em comparação com indivíduos não-anêmicos nos braços de tratamento com VICTRELIST™ dos dois estudos. A RVS também aumentou nos indivíduos que receberam eritropoietina em comparação com os indivíduos que não receberam eritropoietina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Avaliação do Efeito de VICTRELIST™ sobre o Intervalo QTc

Em um estudo randomizado, de doses múltiplas e controlado com placebo e agente ativo, o boceprevir foi avaliado quanto ao efeito sobre os intervalos QT/QTc em doses supraterapêuticas (1200 mg três vezes ao dia) e terapêuticas (800 mg três vezes ao dia) em 36 indivíduos saudáveis.

Não houve nenhuma diferença significativa no intervalo QTc entre pacientes tratados com boceprevir e placebo.

Mecanismo de Ação

VICTRELIST™ é um inibidor da HCV NS3 protease. VICTRELIST™ se liga de forma covalente, embora reversível, ao sítio ativo serina da NS3 protease (Ser139) através de um grupo funcional (alfa)-cetoamida para inibir a replicação viral em células hospedeiras infectadas pelo HCV.

Efeitos Farmacodinâmicos

Atividade Antiviral em Culturas de Células

A atividade antiviral do boceprevir foi avaliada em um ensaio bioquímico para inibidores lentos de ligação da NS3 protease e no sistema HCV replicon. Os valores de CI_{50} e CI_{90} para o boceprevir foram aproximadamente de 200 nM e 400 nM, respectivamente, em um ensaio de cultura celular de 72 horas. A perda de RNA replicon parece ser de primeira ordem em relação ao tempo de tratamento. O tratamento na CI_{90} por 72 horas resultou em queda de 1-log de RNA replicon. A exposição prolongada resultou em redução de 2-log nos níveis de RNA no 15º dia.

A avaliação de combinações variadas de boceprevir e alfainterferona 2b que produziram 90% de supressão de RNA replicon mostrou efeito aditivo; nenhuma evidência de sinergia ou antagonismo foi detectada.

Resistência

A resistência ao VICTRELIST™ foi caracterizada nos ensaios bioquímicos e de replicon. A potência do boceprevir foi reduzida de forma importante (2 a 10 vezes) pelos seguintes aminoácidos variantes resistentes associados (RAVs): V36M, T54A, R155K e V170A. Observou-se perda de potência (>50 vezes) com aminoácidos variantes resistentes associados: A156T e A156V. Deve-se observar que os replicons portadores da variante A156T são menos adequados que os replicons portadores de outras RAVs. O aumento em vezes na resistência a RAVs duplos foi aproximadamente igual ao produto das resistências em vezes para os RAVs individuais.

Em uma análise agrupada de indivíduos não tratados anteriormente e indivíduos que não responderam à terapia anterior que receberam quatro semanas de alfaapeginterferona 2b/ribavirina seguidas de VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia em combinação com alfaapeginterferona 2b/ribavirina nos dois estudos Fase III, foram detectadas RAVs pós-basais em 15% de todos os indivíduos. Dentre os indivíduos tratados com VICTRELIST™ que não atingiram Resposta Virológica Sustentada (RVS) para os quais amostras foram analisadas, 53% apresentaram RAVs detectadas no período pós-basal. As RAVs pós-basais mais frequentemente detectadas nestes indivíduos foram substituições nas posições V36M (46%), T54A (15%), R155K (52%), e T54S (23%). Em indivíduos tratados com VICTRELIST™, a resposta à interferona (conforme definido por $\geq 1\text{-log}_{10}$ declínio da carga viral na 4ª Semana de Tratamento) foi associada à detecção de menores quantidades de RAVs, com 6% destes indivíduos que apresentaram RAVs em comparação com 41% dos indivíduos com $< 1\text{-log}_{10}$ de declínio da carga viral na 4ª Semana de Tratamento (resposta pobre à interferona). Em indivíduos tratados com VICTRELIST™ com amostras pós-basais analisadas quanto a RAVs, a resposta à interferona foi associada à detecção de menores quantidades de RAVs, com 31% destes indivíduos apresentando RAVs em comparação com 68% dos indivíduos com $< 1\text{-log}_{10}$ de declínio na carga viral da 4ª Semana de Tratamento. A presença de RAVs basais não pareceu ter associação observável com a resposta de tratamento em indivíduos que receberam combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona e ribavirina.

Os dados de um estudo de acompanhamento prolongado em andamento em indivíduos que não atingiram a RVS com duração mediana de acompanhamento de aproximadamente 2 anos sugere que os RAVs pós-basais podem retornar ao tipo selvagem com o tempo.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e Biodisponibilidade

O boceprevir foi absorvido após administração oral com um $T_{\text{máx}}$ mediano de 2 horas. A AUC, a $C_{\text{máx}}$, e a $C_{\text{mín}}$ de estado de equilíbrio aumentaram de maneira menos que proporcional à dose e as exposições individuais se sobrepuiseram consideravelmente a 800 mg e 1200 mg, sugerindo absorção reduzida em doses mais altas. O acúmulo é mínimo e o estado de equilíbrio farmacocinético é atingido após aproximadamente 1 dia de administração com posologia três vezes ao dia.

Em indivíduos saudáveis que receberam 800 mg três vezes ao dia isoladamente, a exposição ao medicamento boceprevir foi caracterizada por $AUC(t)$ de 6147 ng.h/mL, $C_{\text{máx}}$ de 1913 ng/mL e $C_{\text{mín}}$ de 90 ng/mL. Os resultados farmacocinéticos foram similares entre indivíduos saudáveis e indivíduos infectados por HCV.

A biodisponibilidade absoluta de VICTRELIST™ não foi estudada.

Efeitos dos Alimentos sobre a Absorção Oral

VICTRELIST™ deve ser administrado com alimentos. A presença de alimentos aumentou a exposição do boceprevir em até 60% na dose de 800 mg três vezes ao dia quando administrado com uma refeição, em relação à administração em jejum. A biodisponibilidade do boceprevir foi similar independentemente do tipo de refeição (p.ex., alto teor de gorduras vs. baixo teor de gorduras) ou se tomado 5 minutos antes da refeição, durante a refeição, ou imediatamente após o término da refeição. Portanto, VICTRELIST™ pode ser tomado independentemente do horário ou tipo de refeição.

Distribuição

O boceprevir apresenta volume de distribuição (Vd/F) médio aparente de aproximadamente 772L no estado de equilíbrio. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 75% após uma dose única de boceprevir 800 mg. O boceprevir é administrado como uma mistura aproximadamente igual de dois diastereoisômeros que se convertem reciprocamente rapidamente no plasma. O diastereoisômero predominante é farmacologicamente ativo e o outro diastereoisômero é inativo.

Metabolismo

Estudos in vitro indicam que o boceprevir sofre metabolismo principalmente pela via mediada pela aldo-cetoredutase (AKR a metabólitos cetona-reduzidos que são inativos contra HCV. Após uma dose única oral de 800 mg de ¹⁴C-boceprevir, os metabólitos circulantes mais abundantes foram uma mistura diasteroisomérica de metabólitos reduzidos da cetona, com exposição média aproximadamente 4 vezes maior que a do boceprevir. O boceprevir também sofre, em menor extensão, metabolismo oxidativo mediado pela CYP3A4/5.

Eliminação

O boceprevir é eliminado com meia-vida plasmática média ($t_{1/2}$) de aproximadamente 3,4 horas. O boceprevir apresenta depuração média corporal total (CL/F) de aproximadamente 161 L/h. Após uma dose oral única de 800 mg de ¹⁴C-boceprevir, aproximadamente 79% e 9% da dose foram excretados nas fezes e urina, respectivamente, com aproximadamente 8% e 3% do carbono radiativo administrado eliminado como boceprevir nas fezes e urina. Os dados indicam que o boceprevir é eliminado principalmente pelo fígado.

Populações Especiais

Uso Pediátrico

Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética de VICTRELIST™ em pacientes pediátricos com menos de 18 anos não foram estabelecidos.

Insuficiência Hepática

Em um estudo de pacientes com graus variados de insuficiência hepática crônica estável (leve, moderada e grave), nenhuma diferença clinicamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos foi encontrada, não se recomenda ajuste de dose. VICTRELIST™, em combinação com alfa-peginterferona e ribavirina, é contraindicado para pacientes com cirrose - escore Child-Pugh >6 (classe B e C) (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Insuficiência Renal

Nenhuma diferença clinicamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos foi observada entre os pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) e indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para esses pacientes e pacientes com qualquer grau de insuficiência renal.

Sexo

Não se observou nenhuma diferença farmacocinética relacionada a sexo em pacientes adultos.

Raça

A análise de farmacocinética populacional de VICTRELIST™ indicou que a raça não apresentou nenhum efeito aparente sobre a exposição.

Idade

A análise de farmacocinética populacional de VICTRELIST™ indicou que a idade não teve nenhum efeito aparente sobre a exposição.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VICTRELISTTM, em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina, é contraindicado para:

- pacientes com hipersensibilidade significativa clinicamente demonstrada anteriormente ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes;
- pacientes com hepatite auto-imune;
- pacientes com função hepática não-compensada [escore Child-Pugh >6 (classes B e C)] (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR, Populações Especiais e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais);
- a coadministração com medicamentos com depuração altamente dependentes da CYP3A4/5 e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou potencialmente fatais, como midazolam, amiodarona, astemizol, bepridil, pimozida, flecainida, propafenona, quinidina, simvastatina, lovastatina e derivados do ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) administrados por via oral (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- gestantes (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Amamentação).

Consulte as bulas de alfaapeginterferona e ribavirina para informações adicionais.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anemia

Anemia tem sido relatada com a terapia com alfaapeginterferona e ribavirina. A adição de VICTRELISTTM à alfaapeginterferona e à ribavirina está associada à redução adicional das concentrações séricas de hemoglobina. Deve-se obter hemograma completo pré-tratamento, na 4^a Semana de Tratamento, na 8^a Semana de Tratamento e subsequentemente, conforme clinicamente apropriado. Se a hemoglobina sérica for <10 g/dL, pode ser considerada uma redução da dose ou interrupção da ribavirina e/ou administração de eritropoietina (epoetina alfa) (veja REAÇÕES ADVERSAS, Anemia e RESULTADOS DE EFICÁCIA, Uso com Eritropoietina nos Estudos Fase III).

Consulte a bula de ribavirina para informações adicionais de redução e/ou interrupção de dose.

Neutropenia

Em estudos clínicos de Fase 2 e 3, 7% dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELISTM com alfaapeginterferona 2b e ribavirina tiveram contagens de neutrófilos de menos de $0,5 \times 10^9/L$ comparado a 4% de indivíduos que receberam alfaapeginterferona 2b e ribavirina sozinhos. Três indivíduos tiveram infecções graves ou com risco de morte associadas com neutropenia, e dois indivíduos tiveram neutropenia com risco de morte enquanto recebiam a combinação de VICTRELISTM com alfaapeginterferona 2b e ribavirina. Deve-se conduzir contagem sanguínea completa em todos os pacientes antes do início da terapia de VICTRELISTM em combinação. Contagem sanguínea completa deve ser obtida nas Semanas 4, 8 e 12, e deve ser monitorada de perto em outros tempos, conforme clinicamente apropriado. Reduções nas contagens de neutrófilos podem requerer redução de dose ou descontinuação de alfaapeginterferona e ribavirina.

Consulte a bula de alfaapeginterferona e ribavirina para informações sobre redução de dose e/ou interrupção.

Insuficiência Hepática

A segurança e a eficácia de VICTRELISTM, em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina não foram estudadas em pacientes com cirrose descompensada (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Nos estudos observacionais publicados de pacientes com cirrose compensada tratados com VICTRELISTM ou telaprevir em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina, a contagem de plaquetas <100.000/mm³ e a albumina sérica <35 g/L foram características basais que eram preditores de morte ou complicações graves (infecção grave ou descompensação hepática) durante a terapia.

Os riscos e benefícios potenciais de VICTRELIS™ em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina devem ser cuidadosamente considerados antes do início da terapia em pacientes com cirrose compensada com contagem de plaquetas <100.000/mm³ e albumina sérica <35 g/L no basal. Se a terapia for iniciada, deve-se manter monitoramento rigoroso de sinais de infecções e agravamento da função hepática.

Medicamentos contendo drospirenona

Deve-se ter cautela com pacientes que estejam usando medicamentos que contenham drospirenona com condições que os predisponham à hipercalemia ou pacientes que estejam usando diuréticos poupadões de potássio. Deve-se considerar métodos anticonceptivos alternativos (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Indutores potentes do CYP3A4

O uso concomitante de VICTRELIS™ e indutores potentes do CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) não é recomendado.

Monoterapia com HCV protease

Com base nos resultados dos estudos clínicos, VICTRELIS™ não deve ser utilizado isoladamente devido à alta probabilidade de resistência sem a combinação com terapias anti-HCV [veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Efeitos Farmacodinâmicos].

Não se conhece qual efeito a terapia com VICTRELIS™ terá sobre a atividade dos inibidores de protease do HCV administrados subsequentemente, incluindo tratamento posterior com VICTRELIS™.

Uso em pacientes com distúrbios hereditários raros

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos de VICTRELIS™ em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, certas reações adversas relatadas possam afetar a capacidade de alguns pacientes de dirigir ou operar máquinas. A resposta individual a VICTRELIS™ em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina pode variar. Os pacientes devem ser informados de que houve relatos de fadiga e tontura (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Consulte as bulas de alfaapeginterferona e ribavirina para informações adicionais.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de VICTRELIS™ sobre a fertilidade. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos em animais demonstraram efeitos de VICTRELIS™ sobre a fertilidade em fêmeas, os quais foram reversíveis (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Toxicologia pré-clínica).

Gravidez e Amamentação

Gravidez Categoria (C)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez: Não há nenhum estudo adequadamente controlado com VICTRELIS™ em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem ser tratadas apenas se estiverem utilizando métodos anticonceptivos eficazes durante o período de tratamento.

Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento fetal em ratos e coelhos (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Toxicologia pré-clínica).

VICTRELIS™, em combinação com ribavirina e alfaapeginterferona, é contraindicado para mulheres grávidas (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Consulte as bulas de ribavirina e alfaapeginterferona para informações adicionais.

Amamentação: Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos em ratos disponíveis mostraram excreção de boceprevir/material contendo boceprevir no leite (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Toxicologia pré-clínica).

Não se pode descartar um risco a recém-nascidos/bebês.

Deve-se decidir entre descontinuar/abster-se da terapia com VICTRELIS™, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Toxicologia pré-clínica

Carcinogênese e Mutagênese: Foram conduzidos estudos de boceprevir de carcinogenicidade de dois anos de duração em camundongos e ratos. Os camundongos receberam doses de até 650 mg/kg. Os ratos receberam doses de até 125 mg/kg em machos e 100 mg/kg em fêmeas. Na dose alta de 650 mg/kg em fêmeas de camundongos, a incidência de adenomas hepatocelulares aumentou em exposições sistêmicas 5,7 vezes mais altas que as de humanos na dose clínica recomendada de 800 mg três vezes ao dia; não ocorreu aumento de incidência com a dose mais alta subsequente que correspondeu à exposição sistêmica maior que a exposição humana na dose clínica recomendada de 800 mg três vezes ao dia. Não houve nenhum aumento de mortalidade ou malignidade associada a adenomas hepatocelulares. A indução de enzimas CYP450 foi demonstrada anteriormente em camundongos que receberam boceprevir e tumores hepáticos são sequelas reconhecidas da exposição crônica a um indutor enzimático. Não houve nenhum aumento na incidência de tumores em camundongos machos com qualquer uma das doses do estudo. Em ratos, não ocorreu nenhum adenoma ou carcinoma com exposições sistêmicas maiores que as em humanos na dose clínica recomendada de 800 mg três vezes ao dia. A relevância clínica dos adenomas hepatocelulares observados em fêmeas de camundongos, se houve, é desconhecida.

VICTRELIS™ não foi mutagênico ou genotóxico em uma bateria de ensaios in vitro ou in vivo, incluindo ensaios de mutagenicidade bacteriana, de linfócitos de sangue periférico humano e de micronúcleo de camundongos.

Após uma dose única oral de 30 mg/kg de ¹⁴C-boceprevir, o radiocarbono derivado do medicamento foi transferido para o leite de ratos lactentes, com 12 dias de idade pós-parto. As concentrações máximas sistêmicas de radiocarbono derivado do medicamento em filhotes lactentes foram mais de 100 vezes menores que nas mães. Estima-se que a exposição a materiais derivados do medicamento em lactentes humanos seja menor que 1% da dose.

Comprometimento da Fertilidade

Em ratos, o boceprevir induziu efeitos reversíveis sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial em fêmeas de ratos com um nível sem efeito (NSE) de 75 mg/kg. Com essa dose, o múltiplo de exposição de ratos-para-humanos é 1,3 vez maior que a exposição sistêmica humana na dose terapêutica recomendada para humanos de 800 mg três vezes ao dia. Observou-se também redução da fertilidade em ratos machos, mais provavelmente por degeneração testicular (NSE de 15 mg/kg o que representa um múltiplo de exposição de ratos-para-humanos de menos de 1 vez a exposição humana na dose terapêutica para humanos de 800 mg três vezes ao dia). Não se observou degeneração testicular em camundongos ou macacos e, portanto, ela é considerada específica para a espécie dos ratos. Além disso, o monitoramento clínico do marcador substituto inibina-B, bem como a análise do sêmen, não revelou nenhuma evidência de que esse achado seja clinicamente relevante para humanos.

Populações especiais

Uso em Crianças: Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética de VICTRELIS™ em pacientes pediátricos com menos de 18 anos não foram estabelecidos.

Insuficiência Renal: Nenhuma diferença clinicamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos foi observada entre os pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) e indivíduos saudáveis. Não é necessário nenhum ajuste de dose para esses pacientes e pacientes com qualquer grau de insuficiência renal.

Insuficiência Hepática: Em um estudo de pacientes com graus variados de insuficiência hepática crônica estável (leve, moderada e grave), não foi encontrada nenhuma diferença clinicamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos e não se recomenda ajuste de dose. VICTRELIST™, em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, é contraindicado para pacientes com cirrose - escore Child-Pugh >6 (classes B e C) (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Sexo: Não se observou nenhuma diferença farmacocinética relacionada a sexo em pacientes adultos.

Raça: A análise de farmacocinética populacional de VICTRELIST™ indicou que a raça não apresenta efeito aparente sobre a exposição.

Idade: A análise de farmacocinética populacional de VICTRELIST™ indicou que a idade não apresentou efeito aparente sobre a exposição.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

VICTRELIST™ é um forte inibidor da CYP3A4/5. Medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A4/5 podem ter a exposição aumentada quando administrados com VICTRELIST™, os quais poderiam aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e eventos adversos (veja Tabela 6). VICTRELIST™ não inibe a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1 in vitro. Além disso, VICTRELIST™ não induz a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5 in vitro.

VICTRELIST™ é parcialmente metabolizado pela CYP3A4/5. A coadministração de VICTRELIST™ com medicamentos que induzem ou inibem a CYP3A4/5 poderia aumentar ou diminuir a exposição ao VICTRELIST™.

VICTRELIST™, em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, é contraindicado quando coadministrado com medicamentos com depuração altamente dependentes da CYP3A4/5 e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou potencialmente fatais, como os medicamentos administrados por via oral midazolam, amiodarona, astemizol, bepridil, flecainida, pimozida, propafenona, quinidina, simvastatina, lovastatina e derivados do ergot (di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina) (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Tabela 6
Dados de Interações Farmacocinéticas

Medicamentos por Áreas Terapêuticas	Interação* (mecanismo de ação postulado, se conhecido)	Recomendações sobre a coadministração
ANTIINFECCIOSOS		
Antivirais		
Alfapeginterferona 2b (alfapeginterferona 2b 1,5 mcg/kg por via subcutânea (SC) semanalmente + VICTRELIS™ 400 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC** ↔ boceprevir C_{\max} ↔ 12% boceprevir C_{\min} N/A alfapeginterferona 2b AUC ↔ 1%† e ‡ alfapeginterferona 2b C_{\max} N/A	Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ ou alfapeginterferona 2b.
Antibiótico		
Clarithromicina (em combinação com diflunisal) (claritromicina: 500 mg três vezes ao dia + diflunisal 500 mg duas a três vezes ao dia + VICTRELIS™ 400 mg duas vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 21% boceprevir C_{\max} ↑ 36% boceprevir C_{\min} ↔ 15%	Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ em combinação com claritromicina, ou VICTRELIS™ em combinação com claritromicina e diflunisal.
Antifúngicos		
Cetoconazol (cetoconazol 400 mg duas vezes ao dia + VICTRELIS™ 400 mg dose única)	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C_{\max} ↑ 41% boceprevir C_{\min} N/A	Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ ou cetoconazol.
Antiretrovira		
Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR)		
Tenofovir (tenofovir 300 mg diariamente + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 8%** boceprevir C_{\max} ↔ 5% boceprevir C_{\min} ↔ 8% tenofovir AUC ↔ 5% tenofovir C_{\max} ↑ 32%	Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ ou tenofovir.
Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR)		
Efavirenz (efavirenz 600 mg diariamente + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 19%** boceprevir C_{\max} ↔ 8% boceprevir C_{\min} ↓ 44% efavirenz AUC ↔ 20% efavirenz C_{\max} ↔ 11%	As concentrações plasmáticas de VICTRELIS™ foram diminuídas quando administrado com efavirenz. O desfecho clínico desta redução observada nas concentrações de VICTRELIS™ não foi avaliado diretamente.
Inibitor da HIV Protease (IP)		

Atazanavir/ritonavir (atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg diariamente + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 5% boceprevir C _{máx} ↔ 7% boceprevir C _{mín} ↔ 18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C _{máx} ↓ 25% atazanavir C _{mín} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C _{máx} ↓ 27% ritonavir C _{mín} ↓ 45%	A administração concomitante de atazanavir/ritonavir e VICTRELIS™ não é recomendada.
Darunavir/ritonavir (darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{máx} ↓ 25% boceprevir C _{mín} ↓ 35% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{máx} ↓ 36% darunavir C _{mín} ↓ 59% ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C _{máx} ↔ 13% ritonavir C _{mín} ↓ 45%	A administração concomitante de darunavir/ritonavir e VICTRELIS™ não é recomendada.
Lopinavir/ritonavir (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C _{máx} ↓ 50% boceprevir C _{mín} ↓ 57% lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C _{máx} ↓ 30% lopinavir C _{mín} ↓ 43% ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C _{máx} ↔ 12% ritonavir C _{mín} ↓ 42%	A administração concomitante de lopinavir/ritonavir e VICTRELIS™ não é recomendada.
Ritonavir (ritonavir 100 mg diariamente + VICTRELIS™ 400 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 19% boceprevir C _{máx} ↓ 27% boceprevir C _{mín} ↔ 4%	Quando boceprevir é administrado com ritonavir sozinho, há uma diminuição da concentração de boceprevir. Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ ou ritonavir.

ANALGÉSICOS

Antiinflamatórios Não-Esteroides (AINEs)

Diflunisal (diflunisal 250 mg duas vezes ao dia + VICTRELIS™ 800 mg duas a três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 4% boceprevir C _{máx} ↔ 14% boceprevir C _{mín} ↑ 31%	Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ ou diflunisal.
Ibuprofeno (ibuprofeno 600 mg três vezes ao dia + VICTRELIS™ 400 mg dose única)	boceprevir AUC ↔ 4% boceprevir C _{máx} ↔ 6% boceprevir C _{mín} N/A	Nenhum ajuste de dose necessário para VICTRELIS™ ou ibuprofeno.

ANTIDEPRESSIVOS

Escitalopram (escitalopram 10 mg dose única + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 9% boceprevir C _{max} ↔ 2% escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram C _{max} ↔ 19%	Exposição de escitalopram foi levemente reduzida quando co-administrada com VICTRELIS™. Inibidores de recaptação de serotonina seletivos como escitalopram têm um largo índice terapêutico, mas as doses podem precisar ser ajustadas quando combinadas com VICTRELIS™
INIBIDORES DA HMG CoA REDUTASE		
Atorvastatina (atorvastatina 40 mg dose única + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 5% boceprevir C _{max} ↔ 4% atorvastatina AUC ↑ 130% atorvastatina C _{max} ↑ 166%	Exposição a atorvastatina foi aumentada quando administrada com VICTRELIS™. Redução de dose de atorvastatina deve ser considerada. Monitoramento clínico adicional é recomendado quando doses diárias de atorvastatina excederem 40 mg.
Pravastatina (pravastatina 40 mg dose única + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	boceprevir AUC ↔ 6% boceprevir C _{max} ↔ 7% pravastatina AUC ↑ 63% pravastatina C _{max} ↑ 49%	Administração concomitante de pravastatina com VICTRELIS™ aumentou a exposição de pravastatina. Tratamento com pravastatina pode ser iniciado na dose recomendada quando co-administrada com VICTRELIS™. É necessário monitoramento clínico de perto.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina (ciclosporina 100 mg dose única + VICTRELIS™ 800 mg dose única) (ciclosporina 100 mg dose única + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia doses múltiplas)	boceprevir AUC ↔ 16% boceprevir C _{max} ↔ 8% ciclosporina AUC ↑ 168% ciclosporina C _{max} ↑ 101%	Ajustes de dose de ciclosporina devem ser antecipados quando administrada com VICTRELIS™ e devem ser guiados através do monitoramento de perto das concentrações sanguíneas de ciclosporina, da avaliação da função renal frequente e de efeitos adversos relacionados a ciclosporina.

Tacrolimo (tacrolimo 0,5 mg dose única + VICTRELIS™ 800 mg dose única) (tacrolimo 0,5 mg dose única + VICTRELIS™ três vezes ao dia doses múltiplas)	boceprevir AUC ↔ nenhuma alteração boceprevir C_{max} ↔ 3% tacrolimo AUC ↑ 1610% tacrolimo C_{max} ↑ 890%	Administração concomitante de VICTRELIS™ com tacrolimo requer redução de dose significante e prolongação do intervalo de dose de tacrolimo, com monitoramento de perto das concentrações sanguíneas de tacrolimo, da avaliação frequente da função renal e de efeitos adversos relatados de tacrolimo.
Sirolimo	Interação não estudada	É esperado aumento significativo das concentrações sanguíneas de sirolimo quando administrado com VICTRELIS™. É recomendado monitoramento de perto das concentrações sanguíneas de sirolimo

ANTICONCEPCIONAIS ORAIS		
Drospirenona/Etimilestradiol: (drospirenona 3 mg diariamente + etimilestradiol 0,02 mg diariamente + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona $C_{máx}$ ↑ 57% etimilestradiol AUC ↓ 24% etimilestradiol $C_{máx}$ ↔ (drospirenona – inibição CYP3A4/5)	Deve-se ter cuidado em pacientes com condições que os predisponham a hipercalemia ou pacientes que estejam tomando diuréticos poupadore de potássio. Deve-se considerar o uso de anticoncepcionais alternativos (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Medicamentos contendo drospirenona).
SEDATIVOS		
Midazolam (administração oral) (4 mg dose única oral + VICTRELIS™ 800 mg três vezes ao dia)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam $C_{máx}$ ↑ 177% (inibição da CYP3A4/5)	A coadministração com VICTRELIS™ é contraindicada (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Alprazolam, midazolam, triazolam (administração intravenosa)	Interação não estudada (inibição da CYP3A4/5)	Deve-se realizar monitoramento clínico próximo quanto à depressão respiratória e/ou sedação prolongada durante a coadministração de VICTRELIS™ com benzodiazepinas intravenosas (alprazolam, midazolam, triazolam). Deve-se considerar ajuste de dose da benzodiazepina.
<p>* Interação de VICTRELIS™ com outros medicamentos (alteração da razão média estimada de VICTRELIS™ em combinação com o medicamento coadministrado/VICTRELIS™ isoladamente): ↓ igual a redução da razão média estimada > 20%; ↑ igual a aumento da razão média estimada > 25%; sem efeito (↔) igual a redução da razão média estimada ≤ 20% ou aumento da razão média estimada ≤ 25%.</p> <p>** 0-8 horas</p> <p>† 0-168 horas</p> <p>‡ AUC relatada das coortes de 200 mg e 400 mg combinadas.</p>		

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VICTRELIS™ deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2° a 8°C) por até 24 meses. Após aberto o medicamento, o paciente poderá conservá-lo na temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) por até 3 meses.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência:

As cápsulas possuem uma tampa de cor marrom-amarelada com o logo “MSD” impresso em vermelho e um corpo de cor esbranquiçada com “314” impresso em vermelho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VICTRELIS™ deve ser administrado em combinação com alfapeginterferona e ribavirina. Consulte as bulas de alfapeginterferona e ribavirina antes do início da terapia com VICTRELIS™.

Posologia

A dose recomendada de VICTRELIS™ é de 800 mg três vezes ao dia (3x/dia) por via oral com alimentos.

Pacientes não tratados anteriormente

- Iniciar a terapia com alfapeginterferona e ribavirina por 4 semanas (1^a a 4^a semana de tratamento).
- Adicionar VICTRELIS™ 800 mg VO três vezes ao dia ao esquema com alfapeginterferona e ribavirina na 5^a Semana de Tratamento (ST). Com base nos níveis de HCV-RNA do paciente na ST8 e ST24, o uso das seguintes diretrizes de Terapia Orientada pela Resposta (TOR) para determinar a duração de tratamento (veja Tabela 7).

Tabela 7
Duração da Terapia Utilizando Terapia Orientada pela Resposta (TOR) em Pacientes Não Tratados Anteriormente

AVALIAÇÃO (Resultados de HCV-RNA*)		AÇÃO
Na 8 ^a Semana de Tratamento	Na 24 ^a Semana de Tratamento	
Indetectável	Indetectável	Complete o esquema de três medicamentos na 28 ^a Semana de Tratamento.
Detectável	Indetectável	<ol style="list-style-type: none"> 1. Continue todos os três medicamentos até a 28^a Semana de Tratamento; e então 2. Administre alfaapeginterferona e ribavirina até a 48^a Semana de Tratamento.
Qualquer Resultado	Detectável	Descontinue o esquema de três medicamentos.

* Nos estudos clínicos, o HCV-RNA no plasma foi medido com um ensaio Roche COBAS TaqMan™ com limite de detecção de 9,3 UI/mL.

Pacientes Que Não Responderam à Terapia Anterior

- Inicie a terapia com alfaapeginterferona e ribavirina por 4 semanas (1^a a 4^a semana de tratamento).
- Adicione VICTRELIST™ 800 mg VO três vezes ao dia ao esquema com alfaapeginterferona e ribavirina na 5^a Semana de Tratamento (ST). Com base nos níveis de HCV-RNA do paciente na ST8 e na ST12, o uso das diretrizes a seguir sobre Terapia Orientada pela Resposta (TOR) para determinar a duração do tratamento (veja Tabela 8).

Tabela 8

Duração da Terapia Utilizando a Terapia Orientada pela Resposta (TOR) em Pacientes Que Não Responderam à Terapia Anterior

AVALIAÇÃO (Resultados de HCV-RNA*)		AÇÃO
Na 8 ^a Semana de Tratamento	Na 12 ^a Semana de Tratamento	
Indetectável	Indetectável	Continue o esquema de três medicamentos até completar a 36 ^a Semana de Tratamento.
Detectável	Indetectável	<ol style="list-style-type: none"> 1. Continue todos os três medicamentos até a 36^a Semana de Tratamento; e então 2. Administre alfaapeginterferona e ribavirina até a 48^a Semana de Tratamento.
Qualquer Resultado	Detectável	Descontinue o esquema de três medicamentos.

* Nos estudos clínicos, o HCV-RNA no plasma foi medido com um ensaio Roche COBAS TaqMan™ com limite de detecção de 9,3 UI/mL.

Método de administração

Tomar por via oral, junto com alimentos.

Interrupção da Dose

Se um paciente se esquecer de usar uma dose e faltar menos de 2 horas para a dose seguinte, ele deve aguardar o horário de uso dose seguinte.

Se um paciente se esquecer de usar uma dose e faltar 2 ou mais horas antes da próxima dose, ele deverá tomar a dose esquecida com alimento e reiniciar o esquema posológico normal.

Modificação de Dose

Não se recomenda redução da dose de VICTRELISTM.

Se um paciente apresentar uma reação adversa grave, potencialmente relacionada à alfaapeginterferona e/ou ribavirina, a dose de alfaapeginterferona e/ou ribavirina deve ser reduzida. Consulte as bulas de alfaapeginterferona e ribavirina para informações adicionais sobre como reduzir e/ou descontinuar a dose de alfaapeginterferona e/ou ribavirina. VICTRELISTM não deve ser administrado sem alfaapeginterferona e ribavirina.

Populações especiais

Insuficiência Renal: Não é necessário ajuste de dose de VICTRELISTM para pacientes com qualquer grau de insuficiência renal (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência Hepática: Não é necessário ajuste de dose de VICTRELISTM para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. VICTRELISTM, em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina, é contraindicado para pacientes com cirrose - escore Child-Pugh >6 (classes B e C) (veja CONTRAINDICAÇÕES e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades Farmacocinéticas).

Uso Pediátrico: Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinético de VICTRELISTM em pacientes pediátricos com menos de 18 anos não foram estabelecidos.

Uso em Idosos: Os estudos clínicos de VICTRELISTM não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se respondem diferentemente de indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica não identificou diferenças de resposta entre pacientes idosos e mais jovens (veja CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades Farmacocinéticas).

Coinfecção por HIV: A segurança e a eficácia de VICTRELISTM isoladamente ou em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina para tratamento de infecção crônica por hepatite C genótipo 1 não foram estabelecidas em pacientes coinfetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e pelo HCV.

Coinfecção por HBV: A segurança e a eficácia de VICTRELISTM isoladamente ou em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina para tratamento de infecção crônica por hepatite C genótipo 1 não foram estudadas em pacientes coinfetados pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo HCV.

Receptores de Transplante de Órgãos: A segurança e a eficácia de VICTRELISTM isoladamente ou em combinação com alfaapeginterferona e ribavirina para tratamento de infecção crônica por hepatite C genótipo 1 em receptores de transplante de fígado ou de outro órgão não foram estudadas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança representado por aproximadamente 1.500 pacientes para a combinação de VICTRELISTM com alfaapeginterferona 2b e ribavirina baseou-se nos dados de segurança agrupados de dois estudos clínicos em pacientes não tratados anteriormente e um estudo clínico em pacientes que não responderam à terapia anterior. Os pacientes com hepatite C crônica receberam

VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia em combinação com alfaapeginterferona 2b e ribavirina. O SPRINT-1 (P03523) avaliou o uso de VICTRELIST™ em combinação com alfaapeginterferona 2b e ribavirina com ou sem período de introdução de quatro semanas com alfaapeginterferona 2b e ribavirina (Lead-In) em comparação com alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente em indivíduos não tratados anteriormente. O SPRINT-2 (P05216 – indivíduos não tratados anteriormente) e o RESPOND-2 (P05101 – que não responderam à terapia anterior) avaliaram o uso de VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia em combinação com alfaapeginterferona 2b e ribavirina com período de introdução de quatro semanas com alfaapeginterferona 2b e ribavirina em comparação com alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA, Uso com Eritropoietina nos Estudos Fase III). A média de idade da população estudada era de 49 anos (3% dos pacientes tinham > 65 anos de idade), 39% eram mulheres, 82% eram brancos e 15% negros. Os indivíduos receberam VICTRELIST™ 800 mg três vezes ao dia em todos os estudos. Os pacientes com hepatite C crônica foram distribuídos de forma randômica para receber VICTRELIST™, com exposição mediana de 201 dias.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram similares entre todos os braços de estudo. As reações adversas mais frequentemente relatadas e consideradas por pesquisadores relacionadas à combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina em indivíduos adultos nos estudos clínicos foram: fadiga, anemia (veja Advertências), náuseas, cefaleia e disgeusia.

Durante o período de introdução de quatro semanas com alfaapeginterferona 2b e ribavirina (Lead-In), 28/1.263 indivíduos dos braços de tratamento com VICTRELIST™ apresentaram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. Durante todo o curso de tratamento, a proporção de indivíduos que descontinuaram o tratamento em razão de reações adversas foi de 13% para indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina e 12% para indivíduos que receberam alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. Os eventos que resultaram em descontinuação foram similares aos observados nos estudo anteriores com alfaapeginterferona 2b e ribavirina. Apenas anemia e fadiga foram relatadas como eventos que levaram à descontinuação em > 1% dos indivíduos de qualquer braço de tratamento.

As reações adversas que levaram a modificações de dose de qualquer medicamento ocorreram em 39% dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina em comparação com 24% dos indivíduos que receberam alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. O motivo mais comum para redução da dose foi anemia, a qual ocorreu mais frequentemente em indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina do que em indivíduos que receberam alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente.

As reações adversas consideradas pelo pesquisador como apresentando relação causal em $\geq 10\%$ dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina estão listadas por Classe de Sistema Orgânico (veja Tabela 9). Dentro de cada classe de sistema orgânico, as reações adversas são listadas conforme a frequência, utilizando a categoria muito comum como frequência $\geq 1/10$.

Tabela 9
Reações Adversas em Indivíduos que Receberam a Combinação com VICTRELIST™ ** com
Alfaapeginterferona 2b e Ribavirina Relatadas Durante os Estudos Clínicos

Classe de Sistema Orgânico órgãos	Reações Adversas
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	
Muito comuns:	Anemia*, neutropenia*
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	
Muito comuns:	Diminuição do apetite*
Distúrbios Psiquiátricos	
Muito comuns:	Ansiedade*, depressão*, insônia, irritabilidade
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Muito comuns:	Tontura*, cefaleia*
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	
Muito comuns:	Tosse*, dispneia*

Distúrbios Gastrintestinais	
Muito comuns:	Diarreia*, boca seca, disgeusia, náusea*, vômitos*
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	
Muito comuns:	Alopecia, pele seca, prurido, erupção cutânea
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
Muito comuns:	Artralgia, mialgia
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	
Muito comuns:	Astenia*, calafrios, fadiga*, doença tipo influenza, pirexia*
Gerais	
Muito comuns:	Redução de peso

* Inclui reações adversas que podem ser graves conforme avaliado pelo pesquisador nos indivíduos do estudo clínico.
 ** Como VICTRELIST™ é prescrito com alfaapeginterferona e ribavirina, veja também as bulas destes produtos.
 *** As reações no local de injeção não foram incluídas, uma vez que VICTRELIST™ é administrado por via oral.

Anemia

Observou-se anemia em 49% dos indivíduos tratados com a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina em comparação com 29% dos indivíduos tratados com alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. VICTRELIST™ foi associado à redução adicional de aproximadamente 1 g/dL na concentração de hemoglobina. As reduções médias nos valores de hemoglobina em relação ao período basal foram maiores em pacientes previamente tratados em comparação com pacientes que nunca haviam recebido terapia anterior. Modificações de dose por anemia/anemia hemolítica ocorreram com frequência duas vezes maior em pacientes tratados com a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina (26%) em comparação com alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente (13%). Nesses estudos clínicos, o tratamento adequado da anemia foi associado à continuidade de tratamento e à mais alta resposta virológica sustentada, com a maioria dos indivíduos anêmicos tendo recebido eritropoietina (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA, Uso com Eritropoietina nos Estudos Fase III). A proporção de indivíduos que receberam transfusão para controle da anemia foi de 3% dos indivíduos dos braços de tratamento com VICTRELIST™ em comparação com <1% dos indivíduos que receberam alfaapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente.

Neutrófilos e Plaquetas

A proporção de indivíduos com redução das contagens de neutrófilos e plaquetas foi maior nos braços de tratamento VICTRELIST™ em comparação com indivíduos que receberam apenas alfaapeginterferona 2b e ribavirina. Sete por cento dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina apresentaram contagens de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/L em comparação com 4% dos indivíduos que receberam apenas alfaapeginterferona 2b e ribavirina. Três por cento dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIST™ com alfaapeginterferona 2b e ribavirina apresentaram contagens de plaquetas < 50 x 10⁹/L em comparação com 1% dos indivíduos que receberam apenas alfaapeginterferona 2b e ribavirina.

Experiência Pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados na experiência pós-comercialização sem relação de causalidade.

Distúrbios gastrintestinais: ulceração na boca, estomatite.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: urticária

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses únicas até 1200 mg foram tomadas por voluntários saudáveis sem efeitos sintomáticos indesejados.

Não há antídoto específico para superdose com VICTRELIS™. O tratamento da superdose com VICTRELIS™ deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais, e observação do estado clínico do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0182

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Fabricado por: MSD International GmbH (Singapore Branch),
Cingapura

Embalado por: Schering-Plough Labo N.V.,
Heist-op-den-Berg, Bélgica

VICTRELIS_BU 13_052012_VPS

Venda sob prescrição médica.



Histórico de Alteração da Bula									
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2013	0608288/13-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	0608288/13-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2013	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	200 mg cápsulas
05/12/2013	1029480/13-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2013	1029480/13-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2013	Dizeres Legais	VP/VPS	200 mg cápsulas
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Advertências e Precauções	VPS	200 mg cápsulas