

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victrelis 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di boceprevir.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula contiene 56 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Ciascuna capsula ha una testa opaca di colore marrone-giallastro con il logo "MSD" stampato con inchiostro rosso e un corpo opaco di colore biancastro con il codice "314" stampato con inchiostro rosso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Victrelis è indicato per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica (CHC) di genotipo 1, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Victrelis deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento della epatite C cronica.

Posologia

Victrelis deve essere somministrato in associazione con peginterferone alfa e ribavirina. I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina (PR) devono essere consultati prima di iniziare la terapia con Victrelis.

La dose raccomandata di Victrelis è di 800 mg somministrati per via orale tre volte al giorno (TID) insieme ai pasti (un pasto o uno spuntino leggero). La dose giornaliera massima di Victrelis è di 2.400 mg. La somministrazione senza cibo potrebbe essere associata ad una perdita netta di efficacia dovuta a una esposizione sub-ottimale.

Pazienti senza cirrosi che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto alla precedente terapia

Le seguenti raccomandazioni sulle dosi differiscono per alcuni sottogruppi dalle dosi studiate negli studi clinici di Fase 3 (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1

Durata del trattamento secondo le linee guida della Terapia Basata sulla Risposta (RGT) in pazienti senza cirrosi che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto alla precedente terapia con interferone e ribavirina

	VALUTAZIONE* (Valori di HCV-RNA [†])		AZIONE
	Alla settimana di trattamento 8	Alla settimana di trattamento 24	
Pazienti che non sono stati trattati in precedenza	Non rilevabili	Non rilevabili	<p><i>Durata del trattamento = 28 settimane</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Somministrare peginterferone alfa e ribavirina per 4 settimane, e in seguito Continuare con tutti e tre i medicinali (peginterferone alfa e ribavirina [PR] + Victrelis) fino alla settimana di trattamento 28 (ST 28).
	Rilevabili	Non rilevabili	<p><i>Durata del trattamento = 48 settimane[‡]</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Somministrare peginterferone alfa e ribavirina per 4 settimane, e in seguito Continuare con tutti e tre i medicinali (PR + Victrelis) fino alla ST 36, e in seguito Somministrare peginterferone alfa e ribavirina fino alla ST 48.
Pazienti che non hanno risposto alla precedente terapia	Non rilevabili	Non rilevabili	<p><i>Durata del trattamento = 48 settimane</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Somministrare peginterferone alfa e ribavirina per 4 settimane, e in seguito Continuare con tutti e tre i medicinali (PR + Victrelis) fino alla ST 36, e in seguito Somministrare peginterferone alfa e ribavirina fino alla ST 48.
	Rilevabili	Non rilevabili	<ol style="list-style-type: none"> Somministrare peginterferone alfa e ribavirina per 4 settimane, e in seguito Continuare con tutti e tre i medicinali (PR + Victrelis) fino alla ST 36, e in seguito Somministrare peginterferone alfa e ribavirina fino alla ST 48.

***Regole per l'interruzione**

Se il paziente ha valori di acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV-RNA) superiori o uguali a 1.000 UI/mL alla ST 8; interrompere allora il trattamento con i tre medicinali.

Se il paziente ha valori di HCV-RNA superiori o uguali a 100 UI/mL alla ST 12; interrompere allora il trattamento con i tre medicinali.

Se il paziente ha confermati valori di HCV-RNA rilevabili alla ST 24; interrompere allora il trattamento con i tre medicinali.

†Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato misurato con il saggio Roche COBAS Taqman 2.0 con un limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

*Questo trattamento è stato testato soltanto in soggetti che non avevano risposto alla precedente terapia che erano responder tardivi (vedere paragrafo 5.1).

Tutti i pazienti cirrotici e i pazienti con risposta nulla

- La durata raccomandata del trattamento è di 48 settimane: 4 settimane di terapia duplice con peginterferone alfa + ribavirina + 44 settimane di terapia triplice con peginterferone alfa + ribavirina + Victrelis. (Fare riferimento alla regola per l'interruzione nella Tabella 1 per tutti i pazienti).
 - La durata della terapia triplice dopo le prime 4 settimane di terapia duplice non deve essere inferiore a 32 settimane. A causa dell'incremento del rischio di eventi avversi con Victrelis (in particolare l'anemia); nel caso in cui il paziente non sia in grado di tollerare il trattamento, si può prendere in considerazione di proseguire con 12 settimane di terapia duplice per le ultime 12 settimane di trattamento al posto della terapia triplice (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Per ulteriori informazioni sull'uso di Victrelis in pazienti con malattia epatica in stadio avanzato, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti scarsamente responsivi all'interferone

Nei pazienti scarsamente responsivi all'interferone (definiti come pazienti con riduzione dell'HCV-RNA $< 1\text{-log}_{10}$ alla settimana di trattamento 4) l'uso della terapia triplice deve essere valutato caso per caso, in quanto la probabilità di raggiungere una risposta virologica sostenuta (SVR) con la terapia triplice è inferiore in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Dosi non assunte

Se un paziente omette di assumere una dose e mancano meno di 2 ore all'orario della dose successiva, la dose omessa non deve essere assunta.

Se un paziente omette di assumere una dose e mancano 2 ore o più all'orario della dose successiva, il paziente deve assumere la dose omessa insieme al pasto e ripristinare il normale schema posologico.

Riduzione della dose

La riduzione della dose di Victrelis non è raccomandata.

Se un paziente ha una reazione avversa seria potenzialmente correlata a peginterferone alfa e/o ribavirina, la dose di peginterferone alfa e/o la dose di ribavirina devono essere ridotte. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del peginterferone alfa e della ribavirina per ulteriori informazioni su come ridurre la dose e/o interrompere l'assunzione di peginterferone alfa e/o ribavirina. Victrelis non deve essere somministrato in assenza di peginterferone alfa e ribavirina.

Regole per l'interruzione

L'interruzione della terapia è raccomandata in tutti i pazienti con 1) livelli di HCV-RNA superiori o uguali a 1.000 UI per mL alla ST 8; o 2) livelli di HCV-RNA superiori o uguali a 100 UI per mL alla ST 12; o 3) confermati livelli di HCV-RNA rilevabili alla ST 24.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici con boceprevir non hanno incluso un numero sufficiente di soggetti di età pari o superiore a 65 anni per stabilire se essi rispondano diversamente dai soggetti più giovani. Altre esperienze cliniche non hanno individuato differenze nelle risposte fra i pazienti più anziani e quelli più giovani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Victrelis in pazienti con compromissione renale di qualunque grado (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Victrelis in pazienti con compromissione epatica di grado lieve, moderato o severo. Boceprevir non è stato studiato in pazienti con cirrosi scompensata (vedere paragrafo 5.2). Per ulteriori informazioni sull'uso di Victrelis in pazienti con malattia epatica in stadio avanzato, vedere paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per prendere le capsule rigide la lamina del blister deve essere rimossa. Victrelis deve essere preso per via orale con del cibo (un pasto o uno spuntino leggero).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con epatite autoimmune.
- Somministrazione concomitante di medicinali la cui clearance dipende altamente dal CYP3A4/5, e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi seri e/o potenzialmente fatali come midazolam e triazolam somministrati per via orale, bepridil, pimozide, lurasidone, lumefantrina, alofantrina, inibitori della tirosina chinasi, simvastatina, lovastatina, quetiapina, alfuzosina, silodosina e derivati dell'ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (vedere paragrafo 4.5).
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina per ulteriori informazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anemia

Durante la terapia con peginterferone alfa e ribavirina è stata riportata l'insorgenza di anemia entro la settimana di trattamento 4. L'aggiunta di boceprevir a peginterferone alfa e ribavirina è associata a una ulteriore riduzione della concentrazione dell'emoglobina sierica di circa 1 g/dL entro la settimana di trattamento 8 rispetto allo standard di cura (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici con l'associazione di Victrelis, peginterferone alfa-2b e ribavirina rispetto a peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole, il tempo mediano dall'inizio della terapia d'insorgenza di valori di emoglobina inferiori a 10 g/dL era simile (71 giorni con un range di 15-337 giorni e 71 giorni con un range di 8-337 giorni, rispettivamente). Un esame emocromocitometrico completo (con conta differenziale dei globuli bianchi) deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento e alle settimane di

trattamento 2, 4, 8, 12 e si deve monitorare attentamente ad altri punti temporali, a seconda della necessità clinica. Se l'emoglobina è < 10 g/dL (o < 6,2 mmol/L) potrebbe essere necessario trattare l'anemia (vedere paragrafo 4.8).

La riduzione della dose di ribavirina è la strategia preferita per la gestione dell'anemia emergente dal trattamento (vedere paragrafo 5.1). Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina per informazioni sulla riduzione della dose e/o sulla interruzione della ribavirina. Qualora sia necessaria un'interruzione permanente della terapia con ribavirina, allora deve essere interrotta anche la terapia con peginterferone alfa e Victrelis.

In uno studio di confronto tra l'uso della riduzione della dose di ribavirina e agenti stimolanti l'eritropoiesi nella gestione dell'anemia emergente dal trattamento, l'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi era associato ad un aumento del rischio di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 5.1).

Neutropenia

L'aggiunta di boceprevir a peginterferone alfa-2b e ribavirina ha dato luogo a più alte incidenze di neutropenia e neutropenia di grado 3-4 rispetto a peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole (vedere paragrafo 4.8).

La frequenza di infezioni gravi o pericolose per la vita tende ad essere più alta nei bracci contenenti boceprevir rispetto al braccio di controllo. Un esame emocromocitometrico completo (con conta differenziale dei globuli bianchi) deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento e alle settimane di trattamento 2, 4, 8, 12 e si deve monitorare attentamente ad altri punti temporali, a seconda della necessità clinica. Diminuzioni della conta dei neutrofili possono richiedere una riduzione della dose di peginterferone alfa o un'interruzione della terapia. Qualora sia necessaria un'interruzione permanente della terapia con peginterferone alfa, allora deve essere interrotta anche la terapia con ribavirina e Victrelis. Si raccomanda una tempestiva valutazione e un tempestivo trattamento delle infezioni.

Uso associato con peginterferone alfa-2a rispetto ad alfa-2b:

Rispetto alla associazione di boceprevir con peginterferone alfa-2b e ribavirina, la associazione di boceprevir con peginterferone alfa-2a e ribavirina è stata associata con una più alta incidenza di neutropenia (inclusa la neutropenia di grado 4) e ad una più alta incidenza di infezioni.

Si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa.

Pancitopenia

In pazienti che ricevevano Victrelis in associazione con peginterferone alfa e ribavirina sono stati riportati casi di pancitopenia. Un esame emocromocitometrico completo (con conta differenziale dei globuli bianchi) deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento e alle settimane di trattamento 2, 4, 8 e 12 e si deve monitorare attentamente ad altri punti temporali, a seconda della necessità clinica.

Ipersensibilità

Durante la terapia di associazione con Victrelis, peginterferone alfa e ribavirina sono state osservate gravi reazioni di ipersensibilità acuta (ad esempio orticaria, angioedema). Qualora si sviluppasse tale reazione, si deve interrompere la terapia di associazione e si deve istituire immediatamente un'appropriata terapia medica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Pazienti con malattia epatica in stadio avanzato

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, non sono state studiate in pazienti con cirrosi scompensata.

Si prega di consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa per la controindicazione in pazienti con malattia epatica scompensata.

Ipoalbuminemia e bassa conta delle piastrine, come anche severe infezioni, sono state identificate come fattori predittivi di severe complicazioni della malattia epatica.

Victrelis in associazione con peginterferone alfa e ribavirina non è raccomandato in pazienti che hanno una conta delle piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$ e/o un'albumina sierica $< 35 \text{ g/l}$ e/o segni di coagulopatia (Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) $> 1,7$) al basale. Se è iniziata la terapia, si raccomanda un monitoraggio molto attento per l'insorgenza di segni d'infezione e peggioramento della funzionalità epatica.

Medicinali contenenti drospirenone

Si deve agire con cautela in pazienti che assumono medicinali contenenti drospirenone con condizioni che li predispongono a iperkaliemia o pazienti che assumono diuretici risparmiatori di potassio. Si deve valutare un trattamento contraccettivo alternativo (vedere paragrafo 4.5).

Monoterapia con inibitori della proteasi dell'HCV

Secondo i risultati degli studi clinici, Victrelis non deve essere utilizzato in monoterapia a causa dell'elevata probabilità di aumento della resistenza in mancanza di terapie anti-HCV in associazione (vedere paragrafo 5.1).

Non è noto l'effetto della terapia con Victrelis sull'attività di inibitori della proteasi dell'HCV somministrati successivamente, compreso il ritrattamento con Victrelis.

Analisi di laboratorio

Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina per le raccomandazioni sulle analisi di laboratorio da effettuarsi al basale, durante il trattamento e dopo il trattamento che comprendono ematologia, biochimica (compresi i test di funzionalità epatica) e test di gravidanza.

I livelli di HCV-RNA devono essere monitorati alle settimane di trattamento 8, 12 e 24 e ad altri punti temporali in base alle indicazioni cliniche.

L'esame emocromocitometrico completo (con conta differenziale dei globuli bianchi) deve essere effettuato prima di iniziare il trattamento e alle settimane di trattamento 2, 4, 8 e 12 e deve essere monitorato attentamente ad altri punti temporali in base alle indicazioni cliniche.

Uso in pazienti con co-infezione da HIV

Boceprevir, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, è stato valutato su un totale di 98 pazienti (64 nel braccio boceprevir) affetti da co-infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) e da HCV di genotipo 1 che non erano stati trattati in precedenza per infezione da HCV cronica (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Per i dati che riguardano le interazioni farmaco-farmaco con agenti antiretrovirali, vedere paragrafo 4.5.

Uso in pazienti con co-infezione da HBV

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis in monoterapia o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per il trattamento della infezione da epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B (HBV) e da HCV non sono state studiate.

Casi di riattivazione di HBV, alcuni dei quali fatali, sono stati riportati durante o dopo il trattamento con antivirali ad azione diretta non somministrati in associazione con peginterferone alfa e ribavirina. Alcuni casi sono stati riportati anche in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e C trattati con interferone (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa per maggiori informazioni sulla riattivazione di HBV in pazienti con co-infezione da HBV e HCV trattati con interferone). Lo screening per HBV deve essere effettuato in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento. I pazienti con co-infezione da HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Uso in pazienti con un trapianto di organo

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis in monoterapia o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per il trattamento della infezione da epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di altro organo non sono state studiate (vedere paragrafo 4.5).

Uso in pazienti con genotipi HCV differenti dal genotipo 1

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis in monoterapia o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per il trattamento della infezione da epatite C cronica di genotipi differenti dal genotipo 1 non sono state determinate.

Uso in pazienti che in precedenza non hanno risposto ad un trattamento con un inibitore della proteasi HCV

La sicurezza e l'efficacia di Victrelis in monoterapia o in associazione con peginterferone alfa e ribavirina per il trattamento della infezione da epatite C cronica di genotipo 1 non sono state studiate in pazienti che non hanno risposto ad una precedente terapia con Victrelis o con altri inibitori della proteasi HCV.

Potenti induttori del CYP3A4

Non è raccomandato l'uso concomitante di Victrelis con potenti induttori del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Antagonisti degli alfa-1 adrenocettori

La co-somministrazione di Victrelis con alfuzosina e silodosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di Victrelis con doxazosina e tamsulosina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Effetti proaritmici:

I dati disponibili (vedere paragrafo 5.3) suggeriscono cautela nei pazienti a rischio di prolungamento del QT (QT lungo congenito, ipokaliemia).

Uso in pazienti con rari disturbi ereditari

Victrelis contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Victrelis è un potente inibitore del CYP3A4/5. I medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A4/5 possono avere un' aumentata esposizione quando somministrati con Victrelis, che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse (vedere Tabella 2). Victrelis non inibisce o induce gli altri enzimi del CYP450.

Si è riscontrato che boceprevir è un substrato *in vitro* della p-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al cancro della mammella (BCRP). Questi trasportatori potenzialmente possono aumentare le concentrazioni di boceprevir; le implicazioni cliniche di queste interazioni non sono note. Uno studio clinico di interazione farmacologica con digossina ha dimostrato che boceprevir è un lieve inibitore *in vivo* della P-gp, aumentando l'esposizione alla digossina del 19%. Un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del trasportatore d'efflusso P-gp, come digossina o dabigatran, deve essere previsto (vedere tabella 2).

Victrelis è parzialmente metabolizzato dal CYP3A4/5. La somministrazione concomitante di Victrelis e di medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4/5 può aumentare o diminuire l'esposizione a Victrelis (vedere paragrafo 4.4).

Victrelis, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, è controindicato quando viene somministrato insieme a medicinali la cui clearance dipende altamente dal CYP3A4/5, e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi seri e/o pericolosi per la vita come midazolam e triazolam somministrati per via orale, bepridil, pimozide, lurasidone, lumefantrina, alofantrina, inibitori della tirosina chinasi, simvastatina, lovastatina, quetiapina, alfuzosina, silodosina e derivati dell'ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (vedere paragrafo 4.3).

Boceprevir è metabolizzato principalmente dalla aldo-keto reductasi (AKR). In studi di interazione farmacologica condotti con gli inibitori della AKR diflunisal e ibuprofene, l'esposizione a boceprevir non è aumentata in modo clinicamente significativo. Victrelis può essere somministrato in concomitanza con inibitori della AKR.

L'uso concomitante di Victrelis con rifampicina o anticonvulsivanti (quali fenitoina, fenobarbital o carbamazepina) può ridurre in modo significativo l'esposizione plasmatica di boceprevir. Non ci sono dati disponibili; pertanto, non è raccomandata l'associazione di boceprevir con questi medicinali (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di Victrelis con doxazosina o tamsulosina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. La combinazione di boceprevir con questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Si deve usare cautela con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT quali amiodarone, chinidina, metadone, pentamidina e alcuni neurolettici.

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR) nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K, poiché potrebbero verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Victrelis.

La Tabella 2 fornisce raccomandazioni sulla dose in funzione delle interazioni farmacologiche con Victrelis. Queste raccomandazioni si basano su studi di interazione farmacologica (indicati con *) o su interazioni previste a causa della ampiezza attesa dell'interazione e del potenziale di reazioni avverse gravi o della perdita di efficacia.

La variazione percentuale e le frecce (↑ = aumento, ↓ = diminuzione, ↔ = nessuna variazione) sono usate per mostrare l'ampiezza e la direzione della variazione della stima del rapporto medio per ogni parametro di farmacocinetica.

Tabella 2
Dati di interazione farmacocinetica

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<i>ANALGESICI</i>		
<i>Dipendenza da Analgesici narcotici/Oppiodi</i>		
Buprenorfina/Naloxone* (buprenorfina/naloxone 8/2 – 24/6 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	buprenorfina AUC ↑ 19% buprenorfina C _{max} ↑ 18% buprenorfina C _{min} ↑ 31% naloxone AUC ↑ 33% naloxone C _{max} ↑ 9% (inibizione del CYP3A)	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di buprenorfina/naloxone o di Victrelis. I pazienti devono essere monitorati per i segni di tossicità da oppiacei associati con buprenorfina.
Metadone* (metadone 20-150 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	R-metadone AUC ↓ 15% R-metadone C _{max} ↓ 10% R-metadone C _{min} ↓ 19% S-metadone AUC ↓ 22% S-metadone C _{max} ↓ 17% S-metadone C _{min} ↓ 26%	Singoli pazienti possono richiedere una titolazione aggiuntiva del dosaggio di metadone quando si inizia o si interrompe Victrelis per assicurare l'effetto clinico del metadone.
<i>ANTIARITMICI</i>		
Digossina* (0,25 mg digossina dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	digossina AUC ↑ 19% digossina C _{max} ↑ 18% (effetto sul trasporto P-gp nell'intestino)	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di digossina o di Victrelis. I pazienti che ricevono digossina devono essere monitorati in modo appropriato.
<i>ANTI-DEPRESSIVI</i>		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir C _{max} ↑ 2% escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram C _{max} ↓ 19%	L'esposizione di escitalopram è leggermente ridotta quando somministrato in associazione con Victrelis. Non è previsto alcun aggiustamento della dose di escitalopram, ma può essere necessario che le dosi siano aggiustate in base all'effetto clinico.
<i>ANTI-INFETTIVI</i>		
Antifungini		
Ketoconazolo* (ketoconazolo 400 mg due volte al giorno + Victrelis 400 mg dose singola)	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A (inibizione del CYP3A e/o inibizione della P-gp)	Si deve usare cautela quando boceprevir viene associato con ketoconazolo o azoli antifungini (itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo).
Itraconazolo, Posaconazolo, Voriconazolo	Non studiata	

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
Antiretrovirali		
<i>Inibitore Nucleosidico della Trascrittasi Inversa dell'HIV (NRTI)</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↑ 8% ** boceprevir C _{max} ↑ 5% boceprevir C _{min} ↑ 8% tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32%	Nessun aggiustamento della dose è richiesto per Victrelis o tenofovir.
<i>Inibitore Non Nucleosidico della Trascrittasi Inversa dell'HIV (NNRTI)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir C _{max} ↓ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C _{max} ↑ 11% (induzione del CYP3A - effetto su boceprevir)	Le concentrazioni plasmatiche di valle di Victrelis si sono ridotte quando somministrato in associazione con efavirenz. L'outcome clinico di questa riduzione osservata delle concentrazioni plasmatiche di valle di Victrelis non è stato valutato direttamente.
Etravirina* (etravirina 200 mg ogni 12 ore + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C _{max} ↑ 10% boceprevir C _{min} ↓ 12% etravirina AUC ↓ 23% etravirina C _{max} ↓ 24% etravirina C _{min} ↓ 29%	Non è stato valutato in modo diretto il significato clinico delle riduzioni dei parametri farmacocinetici della etravirina e della C _{min} di boceprevir nel setting di una terapia di associazione con medicinali antiretrovirali per l'HIV, i quali anche interferiscono sulla farmacocinetica della etravirina e/o di boceprevir. Si raccomanda un aumento del monitoraggio clinico e di laboratorio per la soppressione di HIV e HCV.
Rilpivirina* (rilpivirina 25 mg ogni 24 ore + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{8h} ↑ 4% rilpivirina AUC ↑ 39% rilpivirina C _{max} ↑ 15% rilpivirina C _{min} ↑ 51% (inibizione del CYP3A - effetto sulla rilpivirina)	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Victrelis o della rilpivirina.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<i>Inibitore della Proteasi dell'HIV (IP)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↓ 7% boceprevir C _{min} ↓ 18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C _{max} ↓ 25% atazanavir C _{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C _{max} ↓ 27% ritonavir C _{min} ↓ 45%	La somministrazione concomitante di atazanavir/ritonavir e boceprevir ha dato luogo ad un'esposizione ad atazanavir più bassa che può essere associata con efficacia più bassa e con perdita del controllo dell'HIV. Se ritenuto necessario, questa somministrazione concomitante potrebbe essere presa in considerazione caso per caso, in pazienti con cariche virali di HIV sopresse e con ceppo virale di HIV senza alcuna resistenza sospettata al regime di trattamento dell'HIV. È garantito un maggiore monitoraggio clinico e di laboratorio per la soppressione dell'HIV.
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{max} ↓ 25% boceprevir C _{min} ↓ 35% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{max} ↓ 36% darunavir C _{min} ↓ 59% ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C _{max} ↓ 13% ritonavir C _{min} ↓ 45%	Non è raccomandata la somministrazione concomitante di darunavir/ritonavir e Victrelis.
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C _{max} ↓ 50% boceprevir C _{min} ↓ 57% lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C _{max} ↓ 30% lopinavir C _{min} ↓ 43% ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C _{max} ↓ 12% ritonavir C _{min} ↓ 42%	Non è raccomandata la somministrazione concomitante di lopinavir/ritonavir e Victrelis.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg al giorno + Victrelis 400 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↑ 4% (inibizione del CYP3A)	Quando boceprevir è somministrato con ritonavir da solo, le concentrazioni di boceprevir diminuiscono.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<i>Inibitore dell'integrasi</i>		
<p>Raltegravir* (raltegravir 400 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p> <p>(raltegravir 400 mg ogni 12 ore + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C_{max} ↑ 11% raltegravir C_{12h} ↓ 25%</p> <p>boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C_{max} ↓ 4% boceprevir C_{8h} ↓ 26%</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Victrelis o di raltegravir.</p> <p>Tuttavia, poiché non è stata stabilita la rilevanza clinica della diminuzione di boceprevir C_{8h}, è raccomandato un aumentato monitoraggio clinico e di laboratorio per la soppressione di HCV.</p>
<i>Antagonisti del recettore CCR5</i>		
<p>Maraviroc* (maraviroc 150 mg due volte al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>maraviroc AUC_{12h} ↑ 202% maraviroc C_{max} ↑ 233% maraviroc C_{12h} ↑ 178%</p> <p>(inibizione del CYP3A – effetto su maraviroc)</p>	<p>Le concentrazioni di boceprevir non sono suscettibili di essere influenzate dalla co-somministrazione con maraviroc (in base alla via di eliminazione di boceprevir).</p> <p>Maraviroc 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con boceprevir.</p>
ANTIPSICOTICI		
<p>Quetiapina</p>	<p>Non studiata</p> <p>(inibizione del CYP3A – effetto sulla quetiapina)</p>	<p>La somministrazione concomitante di Victrelis e quetiapina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di quetiapina con conseguente tossicità correlata alla quetiapina, compreso il coma. La somministrazione concomitante di quetiapina con Victrelis è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<i>CALCIOANTAGONISTI</i>		
<p>Calcioantagonisti come amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil</p>	<p>Non studiata</p> <p>(inibizione del CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche dei calcioantagonisti possono aumentare quando vengono somministrati con Victrelis. Si richiede cautela e si raccomanda il monitoraggio clinico dei pazienti.</p>

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<i>CORTICOSTEROIDI</i>		
<p>Prednisone* (prednisone 40 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>prednisone AUC ↑ 22% prednisone C_{max} ↓ 1%</p> <p>prednisolone AUC ↑ 37% prednisolone C_{max} ↑ 16%</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando è somministrato in concomitanza con Victrelis. I pazienti che ricevono prednisone e Victrelis devono essere monitorati in modo appropriato.</p>
<i>INIBITORI DELLA HMG CoA REDUTTASI</i>		
<p>Atorvastatina* (atorvastatina 40 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C_{max} ↑ 4%</p> <p>atorvastatina AUC ↑ 130% atorvastatina C_{max} ↑ 166%</p> <p>(inibizione di CYP3A e OATPB1)</p>	<p>L'esposizione alla atorvastatina è aumentata quando somministrata con Victrelis. Quando è richiesta la co-somministrazione, si deve partire con la dose più bassa possibile di atorvastatina con aumento della dose fino all'effetto clinico desiderato durante il monitoraggio per la sicurezza, senza superare una dose giornaliera di 20 mg. Nei pazienti che assumono correntemente atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare una dose giornaliera di 20 mg durante la somministrazione concomitante con Victrelis.</p>
<p>Pravastatina* (pravastatina 40 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C_{max} ↓ 7%</p> <p>pravastatina AUC ↑ 63% pravastatina C_{max} ↑ 49%</p> <p>(inibizione di OATPB1)</p>	<p>La somministrazione concomitante della pravastatina con Victrelis ha aumentato l'esposizione alla pravastatina. Il trattamento con pravastatina può essere iniziato alla dose raccomandata quando viene co-somministrata con Victrelis. È richiesto uno stretto monitoraggio clinico.</p>
<i>IMMUNOSOPPRESSORI</i>		
<p>Ciclosporina* (ciclosporina 100 mg dose singola + Victrelis 800 mg dose singola)</p> <p>(ciclosporina 100 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno dosi multiple)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C_{max} ↑ 8%</p> <p>ciclosporina AUC ↑ 168% ciclosporina C_{max} ↑ 101%</p> <p>(inibizione di CYP3A – effetto sulla ciclosporina)</p>	<p>Deve essere previsto un aggiustamento della dose di ciclosporina quando viene somministrata con Victrelis e deve essere accompagnato da stretto monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina e da frequenti valutazioni della funzione renale e degli effetti indesiderati correlati alla ciclosporina.</p>

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<p>Tacrolimus* (tacrolimus 0,5 mg dose singola + Victrelis 800 mg dose singola)</p> <p>(tacrolimus 0,5 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno dosi multiple)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir C_{max} ↓ 3%</p> <p>tacrolimus AUC ↑ 1.610% tacrolimus C_{max} ↑ 890%</p> <p>(inibizione del CYP3A – effetto sul tacrolimus)</p>	<p>La somministrazione concomitante di Victrelis con tacrolimus richiede una significativa riduzione della dose e un prolungamento dell'intervallo di somministrazione di tacrolimus, con stretto monitoraggio delle concentrazioni ematiche di tacrolimus e con frequenti valutazioni della funzione renale e degli effetti indesiderati correlati al tacrolimus.</p>
<p>Sirolimus* (sirolimus 2 mg dose singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C_{max} ↓ 6%</p> <p>sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 712% sirolimus C_{max} ↑ 384%</p> <p>(inibizione del CYP3A – effetto su sirolimus)</p>	<p>La somministrazione concomitante di Victrelis con sirolimus richiede una significativa riduzione della dose e un prolungamento dell'intervallo di somministrazione di sirolimus, con stretto monitoraggio delle concentrazioni ematiche di sirolimus e con frequenti valutazioni della funzione renale e degli effetti indesiderati correlati al sirolimus.</p>
<i>ANTICOAGULANTI ORALI</i>		
<p>Dabigatran</p>	<p>Interazione non studiata.</p> <p>(effetto sul trasporto P-gp nell'intestino)</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di dabigatran. I pazienti che ricevono dabigatran devono essere monitorati in modo appropriato.</p>
<p>Antagonisti della vitamina K</p>	<p>Interazione non studiata.</p>	<p>Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Victrelis.</p>

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<i>CONTRACCETTIVI ORALI</i>		
<p>Drospirenone/Etinilestradiolo* (drospirenone 3 mg al giorno + etinilestradiolo 0,02 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>drospirenone AUC ↑ 99% drospirenone C_{max} ↑ 57%</p> <p>etinilestradiolo AUC ↓ 24% etinilestradiolo C_{max} ↔</p> <p>(drospirenone - inibizione del CYP3A)</p>	<p>È necessario agire con cautela in pazienti con condizioni che li predispongono a iperkaliemia o pazienti che assumono diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.4). È necessario valutare un trattamento contraccettivo alternativo per queste pazienti.</p>
<p>Noretindrone+/Etinilestradiolo: (noretindrone 1 mg al giorno + etinilestradiolo 0,035 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)</p>	<p>noretindrone AUC ↓ 4% noretindrone C_{max} ↓ 17%</p> <p>etinilestradiolo AUC ↓ 26% etinilestradiolo C_{max} ↓ 21%</p>	<p>La somministrazione concomitante di Victrelis con un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e almeno 1 mg di noretindrone è improbabile che alteri l'efficacia contraccettiva. Infatti, i livelli sierici di progesterone, di ormone luteinizzante (LH) e di ormone follicolostimolante (FSH) indicavano che l'ovulazione era soppressa durante la somministrazione concomitante di noretindrone 1 mg/etinilestradiolo 0,035 mg con Victrelis (vedere paragrafo 4.6).</p> <p>L'attività di soppressione dell'ovulazione dei contraccettivi orali contenenti basse dosi di noretindrone/etinilestradiolo e di altre forme di contraccezione ormonale durante la somministrazione concomitante con Victrelis non è stata stabilita.</p> <p>Le pazienti in trattamento con estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere mantenute sotto controllo clinico per segni di carenza estrogenica.</p>

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione (presunto meccanismo d'azione, se noto)	Raccomandazioni relative alla somministrazione concomitante
<i>INIBITORE DELLA POMPA PROTONICA</i>		
Omeprazolo*: (omeprazolo 40 mg al giorno + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C _{max} ↓ 6% boceprevir C _{min} ↑ 17% omeprazolo AUC ↑ 6%** omeprazolo C _{max} ↑ 3% omeprazolo C _{8h} ↑ 12%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di omeprazolo o di Victrelis.
<i>SEDATIVI</i>		
Midazolam* (somministrazione orale) (4 mg dose orale singola + Victrelis 800 mg tre volte al giorno)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (inibizione del CYP3A)	La somministrazione concomitante per via orale di midazolam e triazolam con Victrelis è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Triazolam (somministrazione orale)	Interazione non studiata (inibizione del CYP3A)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (somministrazione intravenosa)	Interazione non studiata (inibizione del CYP3A)	Durante la somministrazione concomitante di Victrelis e benzodiazepine per via intravenosa (alprazolam, midazolam, triazolam) è necessario uno stretto monitoraggio clinico per il rischio di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose delle benzodiazepine.
** 0-8 ore *** 0-12 ore † Conosciuto anche come noretisterone.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Victrelis in associazione con ribavirina e peginterferone alfa è controindicato in donne in stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale nei ratti e nei conigli (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati sull'uso di Victrelis in donne in stato di gravidanza.

A causa del trattamento combinato con peginterferone alfa e ribavirina, si deve porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza nelle pazienti di sesso femminile o nelle partner di sesso femminile di pazienti di sesso maschile. Pertanto, le pazienti di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo la conclusione del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner di sesso femminile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento.

Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina e peginterferone alfa.

Allattamento

Boceprevir/metaboliti sono escreti nel latte di ratto (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se boceprevir viene escreti nel latte materno umano.

Non si possono escludere rischi per i neonati/lattanti.

È necessario prendere una decisione fra interrompere l'allattamento oppure interrompere o sospendere la terapia con Victrelis, prendendo in considerazione i benefici dell'allattamento per il bambino e i benefici della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo relativamente all'effetto di Victrelis sulla fertilità. Effetti sulla fertilità e sulle cellule di Sertoli sono stati osservati nei ratti ma non nei topi e nelle scimmie. I dati clinici (analisi del seme e livelli di inibina B – [una glicoproteina prodotta dalle cellule di Sertoli usata come marker surrogato di funzione testicolare]) non hanno mostrato alcuna evidenza di alterata funzione testicolare. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato effetti di boceprevir/metaboliti sulla fertilità, effetti che nelle femmine si sono mostrati essere reversibili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La terapia di associazione di Victrelis, peginterferone alfa e ribavirina può alterare la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati riportati affaticamento, capogiro, sincope, oscillazioni della pressione arteriosa e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza riferito a circa 1.500 pazienti per l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina è stato definito sulla base dei dati di sicurezza cumulativi provenienti da due studi clinici: uno condotto in pazienti che non erano stati trattati in precedenza, e uno condotto in pazienti che non avevano risposto alla precedente terapia (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state affaticamento, anemia (vedere paragrafo 4.4), nausea, cefalea e disgeusia.

La ragione più comune per la riduzione della dose è stata rappresentata dall'anemia, che si è verificata più frequentemente in soggetti che assumevano l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina rispetto ai soggetti che assumevano solamente peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per Sistemi e Organi (vedere Tabella 3). All'interno di ogni classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono elencate in termini di frequenza secondo le categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3

Reazioni avverse relative all'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina riportate durante gli studi clinici^{† e ‡}

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Bronchite*, cellulite*, herpes simplex, influenza, infezione fungina orale, sinusite
Non comune:	Gastroenterite*, polmonite*, infezione stafilococcica*, candidiasi, infezione dell'orecchio, infezione fungina della cute, rinofaringite, onicomicosi, faringite, infezione del tratto respiratorio, rinite, infezione cutanea, infezione del tratto urinario
Raro:	Epiglottite*, otite media, sepsi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Raro:	Tumore tiroideo (noduli)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia*, neutropenia*
Comune:	Leucopenia*, trombocitopenia*, pancitopenia, agranulocitosi
Non comune:	Diatesi emorragica, linfadenopatia, linfopenia
Raro:	Emolisi
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Sarcoidosi*, porfiria non acuta
Patologie endocrine	
Comune:	Gozzo, ipotiroidismo
Non comune:	Iperitiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Diminuzione dell'appetito*
Comune:	Disidratazione*, iperglicemia*, ipertrigliceridemia, iperuricemia
Non comune:	Ipokaliemia*, alterazioni dell'appetito, diabete mellito, gotta, ipercalcemia
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Ansia*, depressione*, insonnia, irritabilità
Comune:	Labilità affettiva, agitazione, disturbi della libido, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno
Non comune:	Aggressività*, ideazione omicida*, attacco di panico*, paranoia*, abuso di sostanze*, ideazione suicida*, comportamento anomalo, rabbia, apatia, stato confusionale, alterazioni dello stato mentale, irrequietezza
Raro:	Disturbo bipolare*, suicidio portato a compimento*, tentato suicidio*, allucinazioni uditive, allucinazioni visive, scompenso psichiatrico
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Capogiro*, cefalea*
Comune:	Ipoestesia*, parestesia*, sincope*, amnesia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, emicrania, parosmia, tremore, vertigini
Non comune:	Neuropatia periferica*, disturbi cognitivi, iperestesia, letargia, perdita di coscienza, alterazione mentale, nevralgia, presincope
Raro:	Ischemia cerebrale*, encefalopatia

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie dell'occhio	
Comune:	Secchezza oculare, essudati retinici, visione offuscata, compromissione visiva
Non comune:	Ischemia retinica*, retinopatia*, sensazione anomala nell'occhio, emorragia congiuntivale, congiuntivite, dolore oculare, prurito oculare, tumefazione oculare, edema palpebrale, iperlacrimazione, iperemia oculare, fotofobia
Raro:	Papilledema
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Tinnito
Non comune:	Sordità*, fastidio all'orecchio, compromissione uditiva
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni
Non comune:	Tachicardia*, aritmia, disturbo cardiovascolare
Raro:	Infarto miocardico acuto*, fibrillazione atriale*, coronaropatia*, pericardite*, versamento pericardico
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione*, ipertensione
Non comune:	Trombosi venosa profonda*, vampate, pallore, freddezza alle estremità
Raro:	Trombosi venosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Tosse*, dispnea*
Comune:	Epistassi, congestione nasale, dolore orofaringeo, congestione del tratto respiratorio, congestione sinusale, sibili
Non comune:	Dolore pleurítico*, embolia polmonare*, secchezza faringea, disfonia, ipersecrezione delle vie respiratorie superiori, vescicole orofaringee
Raro:	Fibrosi pleurica*, ortopnea, insufficienza respiratoria
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea*, nausea*, vomito*, secchezza delle fauci, disgeusia
Comune:	Dolore addominale*, dolore nella parte superiore dell'addome*, stipsi*, malattia da reflusso gastroesofageo*, emorroidi*, fastidio addominale, distensione addominale, fastidio anorettale, stomatite aftosa, cheilite, dispepsia, flatulenza, glossodinia, ulcera orale, dolore orale, stomatite, disturbi dentali
Non comune:	Dolore nella parte inferiore dell'addome*, gastrite*, pancreatite*, prurito anale, colite, disfagia, alterazione del colore delle feci, defecazioni frequenti, emorragia gengivale, dolore gengivale, gengivite, glossite, secchezza labiale, odinofagia, proctalgia, emorragia rettale, ipersalivazione, sensibilizzazione dentale, alterazione del colore della lingua, ulcera linguale
Raro:	Insufficienza pancreatica
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Iperbilirubinemia
Raro:	Colecistite*

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, secchezza della cute, prurito, eruzione cutanea
Comune:	Dermatite, eczema, eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, edema periferico, psoriasi, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, lesioni della cute
Non comune:	Reazione di fotosensibilizzazione, ulcera cutanea, orticaria (vedere paragrafo 4.4)
Non nota	Angioedema (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS), sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia
Comune:	Dorsalgia*, dolore alle estremità*, spasmi muscolari, debolezza muscolare, cervicalgia
Non comune:	Dolore toracico muscoloscheletrico*, artrite, osteoalgia, gonfiore articolare, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Pollachiuria
Non comune:	Disuria, nicturia
Non nota:	Danno renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Disfunzione erettile
Non comune:	Amenorrea, menorragia, metrorragia
Raro:	Aspermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Astenia*, brividi, affaticamento*, piressia*, sindrome simil influenzale
Comune:	Fastidio toracico*, dolore toracico*, malessere*, sensazione di variazione della temperatura corporea, secchezza delle mucose, dolore
Non comune:	Sensazione di anormalità, compromissione della cicatrizzazione, dolore toracico non cardiaco
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale
Non comune:	Murmure cardiaco, aumento della frequenza cardiaca
Non nota:	Diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare
<p>* Comprende le reazioni avverse che potrebbero rivelarsi serie secondo la valutazione effettuata dal ricercatore in soggetti degli studi clinici.</p> <p>† Poiché Victrelis è prescritto insieme a peginterferone alfa e ribavirina, consultare anche i rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di peginterferone alfa e ribavirina.</p> <p>‡ Le reazioni al sito di iniezione non sono state incluse in quanto Victrelis è somministrato per via orale.</p>	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Anemia (vedere paragrafo 4.4)

L'anemia è stata osservata nel 49 % dei soggetti trattati con l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina rispetto al 29 % dei soggetti trattati con i soli peginterferone alfa-2b e ribavirina. Victrelis è risultato associato con una riduzione additiva di circa 1 g/dL della concentrazione di emoglobina (vedere paragrafo 4.4). Le riduzioni medie dei valori dell'emoglobina rispetto al basale sono risultate maggiori nei pazienti trattati in precedenza rispetto ai pazienti che non

avevano mai assunto una precedente terapia. Le variazioni di dose dovute all'anemia/anemia emolitica sono avvenute con frequenza doppia nei pazienti trattati con l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina (26 %) rispetto ai soli peginterferone alfa-2b e ribavirina (13 %). Negli studi clinici, la proporzione di soggetti che avevano ricevuto eritropoietina per la gestione dell'anemia è stata del 43 % (667/1.548) dei soggetti nei bracci contenenti Victrelis rispetto al 24 % (131/547) di soggetti che avevano ricevuto peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole. La maggioranza dei soggetti con anemia aveva ricevuto eritropoietina quando i livelli di emoglobina erano ≤ 10 g/dL (o 6,2 mmol/L). La quota di soggetti che sono stati sottoposti a trasfusione per la gestione dell'anemia è stata del 3 % dei soggetti nei bracci comprendenti Victrelis rispetto al < 1% dei soggetti che hanno assunto solamente peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Neutrofili (vedere paragrafo 4.4)

La quota di soggetti con riduzione dei neutrofili è risultata più elevata nei bracci comprendenti Victrelis rispetto ai soggetti che avevano assunto solamente peginterferone alfa-2b e ribavirina. La percentuale di pazienti con neutropenia di grado 3-4 (conta dei neutrofili $< 0,75 \times 10^9/L$) è risultata più elevata nei pazienti trattati con boceprevir (29 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (17 %), nella associazione con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Il 7% dei soggetti che avevano assunto l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina ha avuto una conta dei neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$ (neutropenia di grado 4) rispetto al 4 % dei soggetti che avevano assunto soltanto peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Uso associato con peginterferone alfa-2a vedere la sezione specifica nel paragrafo 4.4.

Piastrine

La conta delle piastrine era diminuita per i soggetti nei bracci comprendenti Victrelis (3 %) rispetto ai soggetti che avevano assunto peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole (1 %). In entrambi i bracci di trattamento, i pazienti con cirrosi erano a rischio più elevato di andare incontro a trombocitopenia di grado 3-4 rispetto ai pazienti senza cirrosi.

Altre rilevazioni nelle analisi di laboratorio

L'aggiunta di Victrelis a peginterferone alfa-2b e ribavirina è stata associata ad una più elevata incidenza di aumento dell'acido urico, dei trigliceridi e del colesterolo totale rispetto a peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole.

Pazienti con co-infezione da HIV

Il profilo di sicurezza di Victrelis nei pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1 (n=64) è stato nel complesso simile al profilo di sicurezza nei pazienti con mono-infezione da HCV.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi giornaliere di 3.600 mg sono state assunte da volontari sani per 5 giorni senza effetti sintomatici sfavorevoli. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Victrelis. Il trattamento del sovradosaggio di Victrelis deve essere costituito da misure generali di supporto, fra le quali il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della proteasi, codice ATC: J05AE12

Meccanismo d'azione

Boceprevir è un inibitore della proteasi HCV NS3. Boceprevir si lega in modo covalente, ma reversibile, al sito attivo della serina proteasi NS3 (Ser139) tramite un gruppo funzionale (alfa)-chetoamidico e inibisce così la replicazione virale nelle cellule ospiti infettate da HCV.

Attività antivirale in coltura cellulare

L'attività antivirale di boceprevir è stata valutata con un saggio biochimico per inibitori a legame lento della proteasi NS3 e nel sistema HCV replicone di genotipo 1a e 1b. I valori di IC₅₀ e IC₉₀ per boceprevir nei confronti di differenti repliconi di genotipo 1b variavano da 200 a 600 nM e da 400 a 900 nM, rispettivamente, in un saggio di coltura cellulare a 72 ore. La perdita del RNA replicone risulta di primo ordine rispetto al tempo di trattamento. Il trattamento a IC₉₀ per 72 ore ha determinato un calo 1-log₁₀ di RNA replicone. Un'esposizione prolungata ha determinato un calo 2-log dei livelli di RNA entro il Giorno 15. In un replicone di genotipo 1a, i valori di IC₅₀ e IC₉₀ per boceprevir erano 900 nM e 1.400 nM, rispettivamente.

La valutazione di varie associazioni di boceprevir e interferone alfa-2b che hanno prodotto la soppressione del 90 % del RNA replicone ha mostrato additività dell'effetto; non è stata rilevata evidenza di sinergia o di antagonismo.

Resistenza

L'attività di boceprevir nei confronti dell'HCV replicone di genotipo 1a è stata ridotta (da 2 a 6 volte) dalle seguenti sostituzioni aminoacidiche nel dominio della proteasi NS3: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K e V158I. Una riduzione superiore a 10 volte della suscettibilità a boceprevir è stata conferita dalle sostituzioni aminoacidiche R155T e A156S. Le singole sostituzioni V55I e D168N non hanno ridotto la sensibilità a boceprevir. Le seguenti doppie sostituzioni aminoacidiche hanno conferito una riduzione superiore a 10 volte della sensibilità a boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N e V36M+R155K.

L'attività di boceprevir nei confronti dell'HCV replicone di genotipo 1b è stata ridotta (da 2 a 8 volte) dalle seguenti sostituzioni aminoacidiche nel dominio della proteasi NS3: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M e M175L. Una riduzione superiore a 10 volte della suscettibilità a boceprevir è stata conferita dalle sostituzioni aminoacidiche A156S/T/V, V170A, R155W+A156G e V36M+R155K. La singola sostituzione D168V non ha ridotto la sensibilità a boceprevir.

In un'analisi cumulativa di soggetti che non erano stati trattati in precedenza e soggetti che non avevano risposto alla precedente terapia che hanno assunto per quattro settimane peginterferone alfa-2b e ribavirina seguiti da boceprevir 800 mg tre volte al giorno in associazione con peginterferone alfa-2b e ribavirina in due studi di Fase III, RAV post-basali sono state rilevate nel 15% del totale dei soggetti. In soggetti trattati con boceprevir che non avevano raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR) per i quali sono stati analizzati dei campioni, il 53% aveva RAV post-basali rilevate.

Le RAV post-basali più frequentemente (> 25% dei soggetti) rilevate in questi soggetti sono risultate le sostituzioni aminoacidiche V36M (61%) e R155K (68%) nei soggetti con infezione da virus di genotipo 1a e T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) e V170A (32%) nei soggetti con infezione da virus di genotipo 1b.

In soggetti trattati con boceprevir, la responsività all'interferone (definita come riduzione $\geq 1\text{-log}_{10}$ della carica virale alla settimana di trattamento 4) è risultata associata con la rilevazione di un minor numero di RAV, con il 6 % di questi soggetti che avevano RAV rispetto al 41 % dei soggetti con riduzione $< 1\text{-log}_{10}$ della carica virale alla settimana di trattamento 4 (scarsamente responsivi all'interferone).

In soggetti trattati con boceprevir che non avevano raggiunto una SVR e con campioni post-basali analizzati per la presenza di RAV, la responsività all'interferone è risultata associata con la rilevazione di un minor numero di RAV, con il 31 % di questi soggetti che avevano RAV post-basali rispetto al 69 % dei soggetti con riduzione $< 1\text{-log}_{10}$ della carica virale alla settimana di trattamento 4.

Le RAV sono state rilevate nell'8% dei pazienti al basale tramite sequenziamento della popolazione. Complessivamente, la presenza di RAV al basale non è sembrata avere una associazione degna di nota con la risposta al trattamento in soggetti che ricevevano la terapia di associazione di boceprevir con peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Tuttavia, tra i pazienti con scarsa risposta all'interferone durante le 4 settimane di trattamento iniziale con peginterferone alfa-2b/ribavirina, l'efficacia di boceprevir sembrava essere ridotta in quei pazienti che avevano le varianti V36M, T54S, V55A o R155K rilevate al basale. I soggetti con queste varianti al basale e con scarsa risposta al peginterferone alfa-2b/ribavirina rappresentavano approssimativamente l'1 % del numero totale dei soggetti trattati con boceprevir.

Un'analisi di follow-up di soggetti trattati con boceprevir che non avevano raggiunto una SVR ha mostrato che la popolazione di virus wild-type è aumentata e la maggior parte delle varianti resistenti a boceprevir sono diventate non rilevabili nel tempo dopo la fine del trattamento con boceprevir. Dei 314 soggetti di studi di fase 2/3 naïve al trattamento e trattati in precedenza che non avevano raggiunto una SVR (P03523, P03659, P05216 e P05101) nei quali le varianti resistenti a boceprevir erano emerse durante il trattamento, il 73% (228/314) dei soggetti non aveva più alcuna RAV rilevata alla resistenza a boceprevir associata ai loci al sequenziamento della popolazione nei 3 anni successivi alla terapia. Tra le varianti, 91% di V36M, 98% di T54A, 71% di T54S, 78% di V55A, 76% di R155K, 92% di A156S, 96% di I/V170A, 77% di R155K+T54S e 95% di R155K+V36M erano non rilevabili al sequenziamento della popolazione. Il tempo mediano per tutte le RAV per diventare non rilevabili è stato di 1,11 anni.

Tra i 314 soggetti, 230 erano infettati con genotipo 1a HCV e 84 erano infettati con genotipo 1b HCV. Il settanta per cento (70%) (162/230) di soggetti con genotipo 1a non aveva più alcuna RAV rilevata alla resistenza a boceprevir associata ai loci al sequenziamento della popolazione. Il tempo mediano per tutte le RAV per diventare non rilevabili è stato di 1,17 anni per il genotipo 1a. I tempi mediani per le più rilevanti varianti resistenti a boceprevir osservate in pazienti con genotipo 1a (>10%) per diventare non rilevabili sono stati i seguenti: R155K+V36M, 0,69 anni; V36M, 0,89 anni; R155K+T54S, 1,05 anni; R155K, 1,08 anni; e T54S, 1,14 anni. In confronto, il 79% (66/84) dei soggetti con genotipo 1b non aveva più alcuna RAV rilevata alla resistenza a boceprevir associata ai loci al sequenziamento della popolazione. Il tempo mediano per tutte le RAV per diventare non rilevabili è stato di 1,04 anni per il genotipo 1b. I tempi mediani per le più rilevanti varianti resistenti a boceprevir osservate in pazienti con genotipo 1b (>10%) per diventare non rilevabili sono stati i seguenti: I/V170A, 0,46 anni; T54A, 0,47 anni; V55A, 0,83 anni; A156S, 0,89 anni; e T54S, 1,11 anni.

Efficacia

L'efficacia di Victrelis come trattamento per l'infezione da epatite C cronica genotipo 1 è stata valutata in circa 1.500 soggetti adulti che non erano stati trattati in precedenza (SPRINT-2) o che non avevano risposto alla precedente terapia (RESPOND-2) in studi clinici di Fase III. In entrambi gli studi, l'aggiunta di Victrelis all'attuale standard terapeutico (peginterferone alfa e ribavirina) ha aumentato in maniera significativa i tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) rispetto al solo standard terapeutico attuale. È da notare che le analisi retrospettive che collegano i dati tra i due studi

pilota hanno portato ad una posologia raccomandata che differisce da quella dei regimi di trattamento studiati in alcuni sottogruppi di pazienti.

Pazienti non trattati in precedenza

Lo SPRINT-2 (P05216) è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato due regimi terapeutici di Victrelis 800 mg assunto via orale tre volte al giorno in associazione con PR (peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana sottocute e ribavirina a dosaggio basato sul peso corporeo [600-1.400 mg al giorno per via orale suddivisi in due somministrazioni al giorno]) e PR in monoterapia in soggetti adulti affetti da infezione da epatite C cronica HCV genotipo 1 con livelli rilevabili di HCV-RNA e non precedentemente trattati con terapia a base di interferone alfa. I soggetti sono stati randomizzati con rapporto 1:1:1 in due coorti (Coorte 1 N=938/non neri e Coorte 2/neri N=159), e stratificati per genotipo HCV (1a o 1b) e per carica virale HCV-RNA (≤ 400.000 UI/mL vs. > 400.000 UI/mL), a uno dei seguenti tre gruppi di trattamento:

- Peginterferone alfa-2b + ribavirina per 48 settimane (PR48).
- Peginterferone alfa-2b + ribavirina per 4 settimane seguiti da Victrelis 800 mg tre volte al giorno + peginterferone alfa-2b + ribavirina per 24 settimane. I soggetti hanno in seguito continuato assumendo diversi regimi terapeutici sulla base della Terapia Basata sulla Risposta (Victrelis-RGT) alla settimana di trattamento (ST) 8. Tutti i pazienti in questo braccio di trattamento non sono andati oltre le 24 settimane di terapia con Victrelis.
 - I soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla ST 8 (early responder) e che inoltre avevano HCV-RNA non rilevabile fino alla ST 24 hanno interrotto la terapia e sono entrati nella fase di follow-up alla visita della ST 28.
 - I soggetti con HCV-RNA rilevabile alla ST 8 o a qualsiasi successiva settimana di trattamento e successivamente non rilevabile alla ST 24 (late responder) sono stati trasferiti in cieco a placebo alla visita della ST 28 e hanno continuato la terapia con peginterferone alfa-2b + ribavirina per altre 20 settimane, per una durata complessiva del trattamento pari a 48 settimane.
- Peginterferone alfa-2b + ribavirina per quattro settimane seguiti da Victrelis 800 mg tre volte al giorno + peginterferone alfa-2b + ribavirina per 44 settimane (Victrelis-PR48).

Tutti i soggetti con HCV-RNA rilevabile nel plasma alla ST 24 hanno interrotto il trattamento. La Risposta Virologica Sostenuta (SVR) al trattamento è stata definita come HCV-RNA plasmatico non rilevabile¹ alla settimana 24 di follow-up.

L'aggiunta di Victrelis a peginterferone alfa-2b e ribavirina ha aumentato significativamente le frequenze di SVR rispetto ai soli peginterferone alfa-2b e ribavirina nella coorte combinata (da 63 % a 66 % per i bracci comprendenti Victrelis vs. 38% per il braccio di controllo PR48) per i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose di uno qualunque dei medicinali dello studio (Analisi completa – Set di popolazione) e ha ridotto la durata della terapia a 28 settimane per gli early responder (vedere Tabella 4). Un'analisi secondaria dei soggetti che hanno assunto almeno una dose di Victrelis o placebo dopo il periodo di quattro settimane di trattamento iniziale con peginterferone alfa-2b e ribavirina (popolazione per intenzione di trattamento modificata) ha dimostrato valori di frequenza di SVR nella coorte combinata dei bracci comprendenti Victrelis compresi tra 67 % e 68 % vs. 40 % nel braccio PR48 di controllo.

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

Tabella 4
Frequenze di Risposta Virologica Sostenuta (SVR)[‡], Fine del Trattamento (FT) e Recidiva[†] per
pazienti non trattati in precedenza

Coorti dello studio	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Tutti i soggetti[§]	n=368	n=366	n=363
SVR[‡] % (n/N)	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
IC 95%	(58,4, 68,2)	(61,3, 71,0)	(32,8, 42,7)
FT (HCV-RNA non rilevabile) % (n/N)	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
IC 95%	(66,3, 75,6)	(71,3, 80,1)	(47,5, 57,8)
Recidiva[†] % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
IC 95%	(5,8, 12,9)	(5,6, 12,5)	(16,0, 28,3)

* Il Set di analisi completa (FAS) è stato costituito da tutti i soggetti randomizzati (N=1.097) che hanno assunto almeno una dose di uno qualsiasi dei medicinali dello studio (peginterferone alfa-2b, ribavirina, o Victrelis). L'età media dei soggetti randomizzati era pari a 49,1 anni. La distribuzione dei soggetti per razza era la seguente: 82% bianchi, 14% neri, 2% asiatici, 1% multietnici, 1% nativi indiani americani o dell'Alaska. Il 60% dei soggetti erano uomini e il 40% donne.

† La frequenza di recidiva è stata definita come la quota di soggetti con HCV-RNA non rilevabile a Fine Trattamento (FT) e HCV-RNA rilevabile a Fine Follow-up (FF) fra i soggetti con livelli non rilevabili a FT e per i quali fossero disponibili i dati a FF.

‡ SVR: definita come HCV-RNA plasmatico non rilevabile¹ alla settimana di follow-up (FS) 24. Se erano disponibili altri valori di HCV-RNA dopo la FS 24, è stato usato l'ultimo valore disponibile nel periodo dopo la FS 24. In mancanza di tali valori alla FS 24 e dopo di essa, è stato usato il valore della FS 12. Le frequenze SVR con approccio "dato mancante=fallimento" sono risultate quasi identiche a quelle della tabella: 37% per il controllo, 62% per Victrelis-RGT, 65% per Victrelis-PR48.

§ Il numero dei soggetti con cirrosi è limitato (dove 40 soggetti sono stati trattati con Victrelis su un totale di 53 soggetti).

La responsività all'interferone (definita come riduzione $\geq 1\text{-log}_{10}$ della carica virale alla ST 4) è risultata predittiva di SVR. Nei soggetti che hanno dimostrato responsività all'interferone alla ST 4, il trattamento con l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina ha determinato frequenze di SVR pari a 79-81% rispetto al 51% nei soggetti trattati con terapia standard. Nei soggetti con riduzione $< 1\text{-log}_{10}$ della carica virale alla ST 4 (bassa responsività a interferone), il trattamento con l'associazione di Victrelis con peginterferone alfa-2b e ribavirina ha determinato frequenze di SVR pari a 28-38%, rispettivamente, rispetto a frequenze pari al 4% nei soggetti trattati con terapia standard.

Risposta Virologica Sostenuta (SVR) in pazienti che ricevevano terapia simile fino alla settimana di trattamento 28

La Tabella 5 illustra la risposta virologica sostenuta per gruppo di trattamento in pazienti non trattati in precedenza che erano responder precoci e responder tardivi e che ricevevano terapia simile fino alla settimana di trattamento 28. Il 57% (208/368) dei soggetti nel braccio Victrelis-RGT e il 56% (204/366) dei soggetti nel braccio Victrelis-PR48 avevano HCV-RNA non rilevabile alla ST 8 rispetto al 17% (60/363) dei soggetti nel braccio PR.

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

Tabella 5

Risposta Virologica Sostenuta (SVR), Fine del Trattamento (FT) e Recidiva nei pazienti non trattati in precedenza (responder precoci e tardivi)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Stima puntuale della differenza (Victrelis-RGT meno Victrelis-PR48) [IC 95%]
Responder Precoci (N=323)			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1, 4,1]
FT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Recidiva %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Responder tardivi (N=141)			
SVR %, (n/N)	66,2% (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4, 6,3]
FT %, (n/N)	76,5% (52/68)	90,4% (66/73)	-
Recidiva %, (n/N)	13,5% (7/52)	14,1% (9/64)	-

Come misura conservativa in considerazione delle limitazioni dei dati, nei pazienti naïve al trattamento responder tardivi, si raccomanda che la durata della triplice terapia venga prolungata a 32 settimane rispetto alle 24 settimane di durata della triplice terapia sperimentate, per una durata totale del trattamento di 48 settimane.

Pazienti con co-infezione da HIV

P05411 è stato uno studio di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato Victrelis 800 mg per via orale tre volte al giorno in associazione con PR [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana sottocute e ribavirina a dosaggio basato sul peso corporeo (600-1.400 mg/die per via orale)] con PR in monoterapia in soggetti con co-infezione da HIV e HCV di genotipo 1 che non erano stati trattati in precedenza per infezione da HCV cronica. I soggetti sono stati trattati con 4 settimane di PR seguite da 44 settimane di Victrelis o placebo con PR. I soggetti erano in un regime terapeutico antiretrovirale con malattia da HIV stabile (carica virale HIV-1 < 50 copie/mL e conta CD4 ≥ 200 cell/µL). La maggior parte dei soggetti (87%; 85/98) stavano assumendo un inibitore della proteasi (IP) dell'HIV boosterizzato con ritonavir associato con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NRTI). Il più comune IP dell'HIV assunto è stato atazanavir seguito da lopinavir e darunavir. I soggetti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 e sono stati stratificati in base a cirrosi/fibrosi e HCV-RNA basale (< 800.000 UI/mL vs. ≥ 800.000 UI/mL).

Il tasso di SVR è stato del 62,5% (40/64) nei soggetti trattati con Victrelis in associazione con PR e del 29,4% (10/34) nei soggetti trattati con PR in monoterapia (vedere Tabella 6).

Nel limitato numero di soggetti co-infettati che non avevano raggiunto una SVR e per i quali è stato effettuato un sequenziamento di popolazione, la prevalenza di RAV post-basale è stata più alta rispetto a quella dei soggetti con mono-infezione nello studio SPRINT-2.

Tabella 6

Risposta Virologica Sostenuta (SVR)*, Fine del Trattamento (FT) e Tassi di Recidiva dell'HCV[†] nei soggetti con co-infezione da HIV non trattati in precedenza

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

* Il Set per l'Analisi Completa (FAS) era costituito da tutti i soggetti randomizzati (N=98) che avevano assunto almeno una dose di uno qualsiasi dei medicinali dello studio (peginterferone alfa-2b, ribavirina o Victrelis). L'età media dei soggetti randomizzati era pari a 43,6 anni. La distribuzione dei soggetti per razza era la seguente: 82% bianchi, 18% non bianchi, 14% neri, 3% asiatici e 1% multirazziale. La distribuzione dei soggetti per sesso era 69% uomini e 31% donne. Lo studio comprendeva 5 soggetti con cirrosi e 4 erano nel braccio Victrelis.

[†] Il Tasso di Recidiva dell'HCV era la proporzione di soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla Fine del Trattamento (FT) e HCV-RNA rilevabile alla Fine del Follow-up (FF) fra i soggetti con livelli non rilevabili alla FT e per i quali fossero disponibili i dati alla FF.

[‡] SVR: definita come HCV-RNA plasmatico non rilevabile¹ alla settimana di Follow-up (FS) 24.

L'ultimo valore disponibile nel periodo durante e dopo la FS 24. In mancanza di tale valore, è stato portato avanti il valore della FS 12.

Pazienti che non hanno risposto alla precedente terapia: precedenti responder parziali e recidivanti alla terapia con interferone e ribavirina

Il RESPOND-2 (P05101) è stato uno studio randomizzato a gruppi paralleli, in doppio cieco, che ha confrontato due regimi terapeutici con Victrelis 800 mg assunto per via orale tre volte al giorno in associazione con PR (peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana sottocute e ribavirina a dosaggio basato sul peso corporeo [600 – 1.400 mg BID] per via orale suddiviso in due somministrazioni al giorno) rispetto alla sola PR in soggetti adulti con infezione da genotipo 1 del virus dell'epatite C cronica HCV con dimostrata responsività all'interferone (storicamente definita come riduzione della carica virale HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ entro la settimana 12 o HCV-RNA non rilevabile alla fine del precedente trattamento con HCV-RNA successivamente rilevabile nel plasma) e non hanno risposto al precedente trattamento con peginterferone alfa e ribavirina. Sono stati esclusi i pazienti con risposta nulla (storicamente definita come riduzione della carica virale HCV-RNA $< 2 \log_{10}$ entro la settimana 12 con il precedente trattamento). I soggetti sono stati randomizzati con rapporto 1:2:2 e stratificati sulla base della risposta al precedente qualificante regime di trattamento (recidivanti vs. responder parziali), e per sottotipo HCV (1a vs. 1b), a uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Peginterferone alfa-2b + ribavirina per 48 settimane (PR48).
- Peginterferone alfa-2b + ribavirina per 4 settimane seguiti da Victrelis 800 mg tre volte al giorno + peginterferone alfa-2b + ribavirina per 32 settimane. I soggetti hanno in seguito continuato assumendo diversi regimi terapeutici sulla base della Terapia Basata sulla Risposta (Victrelis-RGT) alla ST 8. Tutti i pazienti in questo braccio di trattamento non sono andati oltre le 32 settimane di terapia con Victrelis.
 - I soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla ST 8 (early responder) e alla ST 12 hanno completato il trattamento alla visita della ST 36.
 - I soggetti con HCV-RNA rilevabile alla ST 8 ma successivamente non rilevabile alla ST 12 (late responder) sono stati trasferiti in cieco a placebo alla visita della ST 36 e hanno continuato il trattamento con peginterferone alfa-2b + ribavirina per altre 12 settimane, per una durata complessiva del trattamento pari a 48 settimane.
- Peginterferone alfa-2b + ribavirina per 4 settimane seguiti da Victrelis 800 mg tre volte al giorno + peginterferone alfa-2b + ribavirina per 44 settimane (Victrelis-PR48).

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

Tutti i soggetti con HCV-RNA rilevabile nel plasma alla ST 12 hanno interrotto il trattamento. La Risposta Virologica Sostenuta (SVR) al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile¹ nel plasma alla FS 24.

L'aggiunta di Victrelis alla terapia con peginterferone alfa-2b e ribavirina ha significativamente aumentato le frequenze di SVR rispetto alla terapia con peginterferone alfa-2b e ribavirina da sole (da 59% a 66% nei bracci comprendenti Victrelis vs. 21% nel braccio di controllo PR48) per i soggetti randomizzati che hanno assunto almeno una dose di uno qualsiasi dei medicinali dello studio (Analisi completa – Set di popolazione) e ha ridotto la durata della terapia a 36 settimane per molti precedenti fallimenti terapeutici (vedere Tabella 7). Un'analisi secondaria dei soggetti che hanno assunto almeno una dose di Victrelis o placebo dopo il periodo di quattro settimane di trattamento iniziale con peginterferone alfa-2b e ribavirina (popolazione per intenzione di trattamento modificata) ha dimostrato frequenze di SVR tra 61% e 67% nei bracci comprendenti Victrelis rispetto al 22% nel braccio di controllo PR48.

Il raggiungimento della SVR è risultato associato con la risposta del soggetto a terapia con peginterferone alfa-2b e ribavirina, sia definita secondo la classificazione della risposta al precedente trattamento, che come riduzione dell'HCV-RNA alla ST 4 (vedere Tabella 7). La risposta alla ST 4 è risultata un forte predittore della SVR rispetto alla risposta al precedente trattamento e ha consentito la determinazione della responsività all'interferone del soggetto in corso di trattamento.

Tabella 7
Frequenze di Risposta Virologica Sostenuta (SVR)^{*}, Fine del Trattamento (FT), e Recidiva^{**} per
pazienti che non avevano risposto alla precedente terapia

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)	
Tutti i soggetti[§]		SVR ^{**} % (n/N) IC 95%	59 (95/162) (51,5, 66,2)	66 (107/161) (59,2, 73,8)	21 (17/80) (12,3, 30,2)
		FT %, (n/N) IC 95%	70 (114/162) (63,3, 77,4)	77 (124/161) (70,5, 83,5)	31 (25/80) (21,1, 41,4)
		Recidiva ^{**} %, (n/N) IC 95%	15 (17/111) (8,6, 22,0)	12 (14/121) (5,9, 17,3)	32 (8/25) (17,3, 50,3)
Risposta al precedente trattamento	Precedenti Responder Parziali^{***}	SVR ^{**} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		FT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Precedenti Recidivanti[†]	SVR ^{**} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		FT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Risposta al trattamento iniziale[‡] (Riduzione della carica virale)	Riduzione < 1-log₁₀	SVR ^{**} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		FT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	Riduzione ≥ 1-log₁₀	SVR ^{**} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		FT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

			Victrelis-RGT (N=162)	Victrelis-PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
		Recidiva** %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)
<p>* Il Set per l'Analisi Completa (FAS) è stato costituito da tutti i soggetti randomizzati (N=403) che hanno assunto almeno una dose di uno qualsiasi dei medicinali dello studio (peginterferone alfa-2b, ribavirina, o Victrelis). L'età media dei soggetti randomizzati era pari a 52,7 anni. La distribuzione dei soggetti per razza era la seguente: 85% bianchi, 12% neri, 1% asiatici, <1% multirazziale, <1% nativi hawaiani o di altre isole del Pacifico. Il 67% dei soggetti erano uomini e il 33% donne.</p> <p>** La frequenza di recidiva è stata definita come la quota di soggetti con HCV-RNA non rilevabile a Fine Trattamento (FT) e HCV-RNA rilevabile a Fine Follow-up (FF) fra i soggetti con livelli non rilevabili a FT e per i quali fossero disponibili i dati a FF.</p> <p>*** Precedente Responder parziale = soggetto che non riusciva a raggiungere una SVR dopo almeno 12 settimane di precedente trattamento con peginterferone alfa e ribavirina, ma mostrava una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ dell'HCV-RNA alla settimana 12 e aveva HCV-RNA rilevabile a Fine Trattamento (FT).</p> <p>† Precedente recidivante = soggetto che non riusciva a raggiungere una SVR dopo almeno 12 settimane di precedente trattamento con peginterferone alfa e ribavirina, ma aveva HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento.</p> <p>‡ Undici soggetti per i quali non è risultata disponibile la determinazione alla ST 4 (HCV-RNA) e non sono stati inclusi nei risultati relativi alla risposta al trattamento iniziale.</p> <p>‡‡ SVR: definita come HCV-RNA plasmatico non rilevabile¹ alla settimana di follow-up (FS) 24. Se erano disponibili altri valori di HCV-RNA dopo la FS 24, è stato usato l'ultimo valore disponibile nel periodo dopo la FS 24. In mancanza di tali valori alla FS 24 e dopo di essa, è stato usato il valore della FS 12. Le frequenze SVR con approccio "dato mancante=fallimento" sono risultate: 17/80 [21,3%] per PR48, 94/162 [58,0%] per Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] per Victrelis-PR48.</p> <p>§ Il numero di soggetti con cirrosi è limitato (dove 39 soggetti sono stati trattati con Victrelis su un totale di 49 soggetti).</p>					

Risposta Virologica Sostenuta (SVR) nei pazienti che ricevevano terapia simile fino alla settimana 36

La Tabella 8 riporta la risposta virologica sostenuta per braccio di trattamento in pazienti che non avevano risposto alla precedente terapia e che erano responder precoci (HCV RNA non rilevabile alla ST 8) e responder tardivi (HCV RNA rilevabile alla ST 8 ma non rilevabile successivamente) e che avevano ricevuto terapia simile fino alla settimana 36.

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

Tabella 8

Risposta Virologica Sostenuta (SVR), Fine del Trattamento (FT) e Recidiva in pazienti che non avevano risposto alla precedente terapia (responder precoci e tardivi)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Stima puntuale della differenza (Victrelis-RGT meno Victrelis-PR48) [IC 95%]
Responder precoci (N=144)			
SVR %, (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)	-
Recidiva %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Responder tardivi (N=75)			
SVR %, (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)	-
Recidiva %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Come misura conservativa in considerazione della limitazione dei dati, in pazienti con esperienza di trattamento responder precoci, si raccomanda che la durata totale del trattamento sia prolungata a 48 settimane rispetto alle 36 settimane di durata totale del trattamento sperimentate (RGT sperimentata), con una fase di consolidamento di 12 settimane con peginterferone ribavirina dopo la fine della terapia triplice alla settimana 36.

Uno studio con peginterferone alfa-2a in pazienti con esperienza di trattamento ha fornito risultati consistenti con lo studio P05101 (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti che non hanno risposto alla precedente terapia: pazienti con precedente risposta nulla, responder parziali e recidivanti alla terapia con interferone e ribavirina

PROVIDE (P05514) è stato uno studio in aperto, a braccio singolo di Victrelis 800 mg per via orale tre volte al giorno in associazione con PR [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana per via sottocutanea e ribavirina in base al peso corporeo (600 – 1.400 mg BID) per via orale suddivisa in due somministrazioni al giorno] in soggetti adulti affetti da infezione da epatite C cronica (HCV) di genotipo 1 che non avevano raggiunto una SVR mentre erano nei bracci di controllo PR di precedenti studi di fase 2 e 3 di terapia di associazione con Victrelis. I soggetti che sono stati arruolati nel PROVIDE entro 2 settimane dopo l'ultima dose di PR nello studio originario hanno ricevuto Victrelis 800 mg tre volte al giorno + PR per 44 settimane. I soggetti che non sono stati idonei per essere arruolati in questo studio entro 2 settimane hanno ricevuto PR per 4 settimane seguiti da Victrelis 800 mg tre volte al giorno + PR per 44 settimane.

I soggetti comprendevano il 62% (104/168) con genotipo 1a e il 38% (63/168) con genotipo 1b. Il dieci per cento dei soggetti (17/168) erano cirrotici, compresi 3 (6%) con precedente risposta nulla, 2 (7%) precedenti recidivanti e 12 (14%) precedenti responder parziali.

I tassi di SVR per i soggetti che avevano ricevuto almeno una dose di qualsiasi medicinale in studio (popolazione per intenzione di trattamento) sono mostrati nella Tabella 9. I tassi di SVR per quelli che avevano ricevuto almeno una dose di Victrelis (cioè escludendo pazienti che avevano interrotto durante il trattamento iniziale con PR) sono 41% per quelli con precedente risposta nulla, 67% per i responder parziali e 96% per i recidivanti.

Tabella 9

Risposta virologica sostenuta (SVR)*, fine del trattamento (FT) e tassi di recidiva** per i soggetti che non avevano risposto alla precedente terapia

	Pazienti con risposta nulla*** nello studio originario (52)	Responder parziali**** nello studio originario (85)	Recidivanti† nello studio originario (29)	Tutti (168)
SVR§ % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
FT % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
Recidiva** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

* La popolazione per intenzione di trattamento (ITT) era costituita da tutti i soggetti (N=168) che avevano ricevuto almeno una dose di qualsiasi medicinale in studio (peginterferone alfa-2b, ribavirina o Victrelis). La distribuzione dei soggetti per razza era la seguente: 84% bianchi, 13% neri, 2% asiatici e 1% altri. La distribuzione dei soggetti per sesso era 67% uomini e 33% donne.

** Il tasso di recidiva era la proporzione di soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento (FT) e HCV-RNA rilevabile alla fine del follow-up (FF) tra i soggetti che avevano livelli non rilevabili alla FT e per i quali erano disponibili i dati alla FF.

*** Paziente con risposta nulla: soggetto che aveva una riduzione dell'HCV-RNA inferiore a 2-log_{10} entro la settimana di trattamento 12 con peginterferone alfa-2b e ribavirina.

**** Responder parziale: soggetto che non riusciva a raggiungere una SVR dopo almeno 12 settimane di precedente trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina, ma mostrava una riduzione $\geq 2\text{ log}_{10}$ dell'HCV-RNA entro la settimana 12 e aveva HCV-RNA rilevabile alla fine del trattamento (FT).

† Recidivante: soggetto che non riusciva a raggiungere una SVR dopo almeno 12 settimane di precedente trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina, ma aveva HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento.

§ SVR: definita come HCV-RNA plasmatico non rilevabile¹ alla settimana di follow-up (FS) 24. Se erano disponibili altri valori di HCV-RNA dopo la FS 24, è stato usato l'ultimo valore disponibile nel periodo dopo la FS 24. In mancanza di tali valori alla FS 24 e dopo di essa, è stato usato il valore della FS 12.

Dati di efficacia a lungo termine

Uno studio di follow-up a 3 anni di soggetti che avevano raggiunto una SVR con un regime terapeutico a base di Victrelis ha mostrato che > 99% (693/696) dei pazienti aveva mantenuto la SVR (assenza di recidiva) durante il periodo di follow-up disponibile (durata mediana di 3,4 anni).

Analisi farmacogenomica esplorativa di IL28B in studi di fase 3 effettuati con Victrelis

Una variante genetica che si avvicina al gene che codifica per l'interferone-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, un cambio da C a T) è un forte predittore di risposta a peginterferone alfa-2b/ribavirina. Il *IL28B* rs12979860 è stato genotipizzato in 653 dei 1.048 (62%) soggetti nello SPRINT-2 (non trattati in precedenza) e in 259 dei 394 (66%) soggetti nel RESPOND-2 (che non avevano risposto alla precedente terapia) [vedere paragrafo 5.1 per le descrizioni degli studi clinici]. I risultati di questa analisi retrospettiva di sottogruppo devono essere valutati con cautela a causa della limitata dimensione del campione e delle potenziali differenze della popolazione del sottostudio rispetto alla popolazione generale dello studio.

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

Il grado di valore aggiunto di Victrelis alla duplice terapia nei pazienti C/C dipenderà dalla probabilità di raggiungere una SVR con la sola duplice terapia. Nei pazienti C/C che ricevevano triplice terapia l'89% dei pazienti naïve al trattamento avevano HCV-RNA non rilevabile entro la ST 8 ed erano eleggibili per una terapia di più breve durata rispetto al 52% dei pazienti naïve al trattamento non C/C.

Tabella 10
Tassi di Risposta Virologica Sostenuta (SVR) per genotipo IL28B rs12979860

Studio Clinico	Genotipo <i>IL28B rs12979860</i>	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (soggetti non trattati in precedenza)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (soggetti che non avevano risposto alla precedente terapia)	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)

*Vedere paragrafo 5.1 descrizioni degli studi clinici per ogni braccio di trattamento.

Se durante il trattamento la risposta virologica precoce e/o il genotipo IL28B possano identificare in modo attendibile quei pazienti che è poco probabile che ottengano un beneficio significativo dall'aggiunta di boceprevir (frequenze di SVR più alte o una ridotta durata del trattamento) alla duplice terapia è attualmente sotto studio.

Uso della riduzione della dose di ribavirina versus l'eritropoietina nella gestione dell'anemia in soggetti non trattati in precedenza

Uno studio randomizzato, a bracci paralleli, in aperto (P06086) è stato condotto per confrontare due strategie per la gestione dell'anemia (uso di eritropoietina versus riduzione della dose di ribavirina) in 687 soggetti, compresi 60 pazienti cirrotici, con infezione da CHC di genotipo 1 non trattati in precedenza che erano diventati anemici durante la terapia con Victrelis 800 mg per via orale tre volte al giorno in associazione con PR [peginterferone alfa-2b 1,5 µg/kg/settimana per via sottocutanea e ribavirina in base al peso corporeo (600 – 1.400 mg BID) per via orale suddivisa in due somministrazioni al giorno].

Se le concentrazioni sieriche di emoglobina continuavano a diminuire fino a $\leq 8,5$ g/dL, i soggetti potevano essere trattati con ulteriori interventi per l'anemia, compreso l'uso di eritropoietina o la riduzione della dose di ribavirina.

I tassi di SVR nei soggetti randomizzati a ricevere una riduzione della dose di ribavirina e randomizzati a ricevere eritropoietina sono stati comparabili.

Tabella 11

Risposta virologica sostenuta (SVR)* e tassi di recidiva† per l'uso della riduzione della dose di ribavirina versus l'eritropoietina nella gestione dell'anemia in soggetti non trattati in precedenza

	Soggetti randomizzati a ricevere riduzione della dose di ribavirina (N=249)	Soggetti randomizzati a ricevere eritropoietina (N=251)
SVR‡ % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Recidiva % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* Il Set per l'Analisi Completa (FAS) è stato costituito da tutti i soggetti che erano diventati anemici (emoglobina sierica approssimativamente ≤ 10 g/dL nel periodo di trattamento) e che erano randomizzati ad usare una riduzione della dose di ribavirina o eritropoietina (N=500). L'età media dei soggetti randomizzati era di 49 anni. La distribuzione delle razze dei soggetti era la seguente: 77% bianchi, 19% neri e 4% altri. La distribuzione dei soggetti in base al sesso era 37% uomini e 63% donne.

† Il tasso di recidiva era la proporzione di soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento (FT) e HCV-RNA rilevabile alla fine del follow-up (FF) tra i soggetti che erano non rilevabili alla FT e con dati non mancanti alla FF.

‡ SVR: definita come HCV-RNA plasmatico non rilevabile¹ alla settimana di follow-up (FS) 24. Se erano disponibili altri valori di HCV-RNA dopo la FS 24, è stato usato l'ultimo valore disponibile nel periodo dopo la FS 24. In mancanza di tali valori alla FS 24 e dopo di essa, è stato usato il valore della FS 12. I tassi di SVR con approccio "dato mancante=fallimento" sono stati simili a quelli della tabella: 69,9% (174/249) per i soggetti randomizzati a ricevere una riduzione della dose di ribavirina; 68,5% (172/251) per i soggetti randomizzati a ricevere eritropoietina.

Ci sono stati 77 soggetti che avevano ricevuto una riduzione della dose di ribavirina ≥ 5 step per la gestione dell'anemia. Per la maggior parte di questi soggetti (n=54), la dose più bassa di ribavirina ricevuta per almeno 14 giorni è stata ≥ 600 mg/die. Un numero limitato di soggetti (n=12) aveva ricevuto ≤ 200 mg/die di ribavirina per almeno 14 giorni.

Il tasso di interruzione del trattamento dovuto all'anemia è stato del 2% (5/249) nei soggetti randomizzati a ricevere una riduzione della dose di ribavirina e del 2% (6/251) nei soggetti randomizzati a ricevere eritropoietina. Il tasso di trasfusione è stato del 4% (10/249) nei soggetti randomizzati a ricevere una riduzione della dose di ribavirina e del 2% (5/251) nei soggetti randomizzati a ricevere eritropoietina.

L'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi è stato associato ad un aumento del rischio di eventi tromboembolici compresi embolia polmonare, infarto acuto del miocardio, accidente cerebrovascolare e trombosi venosa profonda.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Victrelis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'epatite virale C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Boceprevir è stato assorbito dopo somministrazione orale con un T_{max} mediano pari a 2 ore. L'AUC allo stato stazionario, la C_{max} e la C_{min} sono aumentate in maniera meno che dose-proporzionale e le

¹ Negli studi clinici, l'HCV-RNA plasmatico è stato determinato con un saggio Roche COBAS Taqman con limite di rilevazione pari a 9,3 UI/mL e un limite di quantificazione pari a 25 UI/mL.

esposizione individuali si sono sovrapposte in modo sostanziale alle dosi da 800 mg e 1.200 mg, indicando un ridotto assorbimento alle dosi più elevate. L'effetto di accumulo è minimo e lo stato stazionario farmacocinetico viene raggiunto dopo circa 1 giorno di somministrazione per tre volte al giorno.

In soggetti sani che hanno assunto 800 mg tre volte al giorno in monoterapia, l'esposizione al medicinale per boceprevir è stata caratterizzata da $AUC(\tau)$ pari a 6.147 ng.h/mL, C_{max} pari a 1.913 ng/mL, e C_{min} pari a 90 ng/mL. I dati farmacocinetici sono risultati simili tra soggetti sani e soggetti infettati dall'HCV.

La biodisponibilità assoluta di Victrelis non è stata studiata.

Effetti del cibo sull'assorbimento per via orale

Victrelis deve essere somministrato insieme ai pasti. Il cibo ha aumentato l'esposizione di boceprevir fino al 60% alla dose di 800 mg tre volte al giorno quando somministrato con un pasto rispetto all'assunzione a digiuno. La biodisponibilità di boceprevir è indipendente dal tipo di pasto (ad es., alto contenuto di grassi vs. basso contenuto di grassi) o dal fatto che venga assunto 5 minuti prima di mangiare, durante il pasto o subito dopo la fine del pasto.

Distribuzione

Boceprevir ha un volume apparente medio di distribuzione (Vd/F) pari a circa 772 l allo stato stazionario. Il legame alle proteine plasmatiche umane è circa del 75% dopo una dose singola di Victrelis 800 mg. Boceprevir è somministrato come una miscela in proporzioni all'incirca uguali di due diastereomeri che si interconvertono rapidamente nel plasma. Allo stato stazionario, il rapporto di esposizione per i due diastereomeri è approssimativamente di 2:1, con il diastereomero predominante che è farmacologicamente attivo.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* indicano che il metabolismo principale di boceprevir si svolge attraverso la via mediata dall'aldo-chetoreduktasi (AKR) con formazione di metaboliti ridotti in forma chetonica che sono inattivi contro l'HCV. Dopo una dose orale di 800 mg di ^{14}C -boceprevir, i più abbondanti metaboliti circolanti sono risultati una miscela diastereomerica di metaboliti ridotti in forma chetonica con un'esposizione media circa 4 volte maggiore di quella di boceprevir. In misura minore, boceprevir subisce anche un metabolismo ossidativo mediato dal CYP3A4/5.

Eliminazione

Boceprevir è eliminato con un'emivita plasmatica ($t_{1/2}$) di circa 3,4 ore. Boceprevir ha una clearance corporea totale media (CL/F) pari a circa 161 l/h. Dopo una dose orale singola di 800 mg di ^{14}C -boceprevir, circa il 79% e il 9% della dose è stato escreto nelle feci e nelle urine, rispettivamente, con circa l'8% e il 3% della dose di radiocarbonio eliminata come boceprevir nelle feci e nelle urine. I dati indicano che boceprevir è principalmente eliminato per via epatica.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

In uno studio condotto in pazienti con diversi gradi di compromissione epatica cronica stabile (lieve, moderata e severa), non sono state trovate differenze clinicamente significative nei parametri farmacocinetici, e non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Per ulteriori informazioni sull'uso di Victrelis in pazienti con malattia epatica in stadio avanzato, vedere paragrafo 4.4.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nei parametri farmacocinetici tra pazienti con malattia renale in fase terminale (ESRD) e soggetti sani. Boceprevir non è eliminato con la dialisi. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in questi pazienti, né in pazienti con compromissione renale di qualunque grado.

Sesso

Negli studi di Fase III non sono state osservate differenze farmacocinetiche correlate al sesso in pazienti adulti.

Razza

L'analisi farmacocinetica di popolazione con Victrelis ha indicato che la razza non ha alcun apparente effetto sull'esposizione.

Età

L'analisi farmacocinetica di popolazione con Victrelis ha indicato che l'età non ha alcun apparente effetto sull'esposizione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio *in vitro* sulle fibre di Purkinje del cane, boceprevir ha prolungato la durata del potenziale di azione con frequenza-dipendenza inversa; la rilevanza clinica non è certa.

Negli studi di tossicità con dosi ripetute boceprevir ha mostrato degenerazione testicolare nei ratti ad esposizioni sistemiche più basse rispetto a quelle raggiunte negli esseri umani alla dose terapeutica raccomandata nell'uomo. Questo non è stato osservato nei topi o nelle scimmie.

Boceprevir non è risultato genotossico in una batteria di saggi *in vitro* o *in vivo*, fra cui saggi di mutagenicità batterica, linfociti ematici periferici umani e test del micronucleo nel topo.

In studi di carcinogenicità a 2 anni, non è stata osservata carcinogenicità, ma è stata osservata una aumentata incidenza di adenoma epatocellulare nei topi, che non è stata statisticamente significativa, ad esposizioni sistemiche 5,7 volte più elevate di quelle raggiunte negli esseri umani alla dose terapeutica raccomandata. Non sono stati osservati adenomi o carcinomi nei ratti. I tumori epatocellulari si ritiene che siano causati da induzione enzimatica e di conseguenza non rilevanti per gli esseri umani.

Boceprevir e i prodotti derivanti dal medicinale si è visto che passano nel latte di ratti in allattamento. L'esposizione a boceprevir nei lattanti umani è stimata inferiore all'1% della dose.

Nei ratti, boceprevir ha indotto effetti reversibili sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce in ratti femmine ad esposizioni pari a 1,2 volte l'esposizione raggiunta negli esseri umani alla dose terapeutica raccomandata. Una ridotta fertilità è stata anche osservata nei ratti maschi, molto probabilmente come conseguenza di degenerazione testicolare (non è stata osservata alcuna degenerazione testicolare nei topi o nelle scimmie). Si è visto che boceprevir è privo di potenziale embrionale o teratogenico sia nei ratti che nei conigli a livelli di dose materno tossici.

Dati ottenuti nei ratti giovani suggeriscono che il profilo farmacocinetico di boceprevir può essere differente da quello dei ratti adulti, possibilmente a causa della immaturità di alcune vie metaboliche. Non sono disponibili dati clinici sulla esposizione nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuti della capsula:

Sodio laurilsolfato
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Amido pregelatinizzato
Magnesio stearato

Costituenti della capsula:

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro da stampa rosso contenente:

Gommalacca
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservazione da parte del farmacista

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservazione da parte del paziente

- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) fino alla data di scadenza.

OPPURE

- Conservare fuori dal frigorifero a temperatura uguale o inferiore a 30°C per un periodo di non più di 3 mesi fino alla data di scadenza. Dopo questo periodo, il medicinale deve essere smaltito.

Conservare nel blister originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti in policlorotrifluoroetilene/PVC/alluminio contenenti 4 capsule rigide per ogni alveolo del blister. Ogni alveolo del blister è chiuso mediante termosaldatura di una lamina di copertura rimovibile in una configurazione di 3 alveoli per ogni blister card e confezionata. Confezioni: astuccio da 84 capsule rigide e confezione multipla contenente 336 (4 astucci da 84) capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2011
Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che tutti i medici che ci si aspetta che prescrivano o utilizzino Victrelis siano forniti di un pacchetto di materiale educativo per operatore sanitario professionale contenente il seguente materiale al momento del lancio:

- Materiale Educazionale per il Medico (PEM)
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (completo)
- Foglio illustrativo

Il PEM deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- Informazioni dettagliate sul rischio di disturbi ematologici (particolarmente anemia) associati con Victrelis, consistenti nella descrizione effettiva dei disturbi ematologici in termini di frequenza e momento di insorgenza e sintomi clinici correlati.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno con Blue Box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victrelis 200 mg capsule rigide
boceprevir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di boceprevir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 336 (4 confezioni da 84) capsule rigide
84 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE



Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Non esercitare pressione sul blister.
Assumere ai pasti.
Assumere 3 volte al giorno; mattino, pomeriggio e sera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**Conservazione da parte del farmacista**

Conservare in frigorifero.

Conservazione da parte del paziente

- Conservare in frigorifero fino alla data di scadenza.

OPPURE

- Conservare fuori dal frigorifero a temperatura uguale o inferiore a 30°C per un periodo di non più di 3 mesi fino alla data di scadenza.

Conservare nel blister originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Victrelis

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio interno senza Blue Box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victrelis 200 mg capsule rigide
boceprevir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di boceprevir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

84 capsule rigide. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE



Uso orale.
Non esercitare pressione sul blister.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

- Conservare in frigorifero fino alla data di scadenza.

OPPURE

- Conservare fuori dal frigorifero a temperatura uguale o inferiore a 30°C per un periodo di non più di 3 mesi fino alla data di scadenza.

Conservare nel blister originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/704/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vitreliis

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Victrelis 200 mg capsule rigide
boceprevir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO



[Aprire qui](#)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Victrelis 200 mg capsule rigide boceprevir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Victrelis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Victrelis
3. Come prendere Victrelis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Victrelis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Victrelis e a cosa serve

Che cos'è Victrelis

Victrelis contiene il principio attivo boceprevir che aiuta a combattere l'infezione da epatite C fermando la moltiplicazione del virus. Victrelis deve essere sempre usato insieme ad altri due medicinali. Questi medicinali si chiamano peginterferone alfa e ribavirina. Victrelis non deve essere usato da solo.

A cosa serve Victrelis

Victrelis, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, è usato per l'infezione da virus dell'epatite C cronica negli adulti (chiamata anche infezione da HCV).

Victrelis può essere usato negli adulti che non sono stati trattati in precedenza per l'infezione da HCV o che hanno usato in precedenza medicinali chiamati 'interferoni' e 'interferoni pegilati'.

Come agisce Victrelis

Victrelis inibisce la replicazione diretta del virus e contribuisce in questo modo a ridurre la quantità di virus dell'epatite C nell'organismo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Victrelis

Non prenda Victrelis in associazione con peginterferone alfa e ribavirina se:

- è **allergico** a boceprevir o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- è **in gravidanza**
- ha una condizione chiamata "epatite autoimmune"
- sta prendendo bepridil, pimozone, lurasidone, midazolam per via orale, triazolam per via orale, simvastatina, lovastatina, alfuzosina, silodosina, medicinali di tipo simile all'"ergot" (quale diidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina), lumefantrina, alofantrina, quetiapina o inibitori della tirosina chinasi.

Non prenda Victrelis se si riconosce in una delle sopraelencate categorie. Se ha dubbi, informi il medico o il farmacista prima di prendere Victrelis.

Nota bene: legga anche il paragrafo “Non usi” dei Fogli Illustrativi di peginterferone alfa e ribavirina prima di prendere Victrelis.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere il medicinale se:

- ha mai avuto un problema del sangue come l'**anemia** (quando le manca un numero sufficiente di globuli rossi sani, che trasportano ossigeno nel corpo)
- ha mai avuto un problema del sangue come la neutropenia (mancanza di un determinato tipo di globuli bianchi). La neutropenia influisce sulla capacità dell'organismo di combattere le infezioni
- ha mai avuto un problema del sangue come la pancitopenia (una combinazione di una riduzione della conta delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi)
- ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il medico potrebbe desiderare di monitorarla più attentamente
- ha insufficienza epatica
- ha un altro problema **epatico** in aggiunta all'infezione da epatite C
- è affetto da **HIV** (virus dell'immunodeficienza umana) o se ha mai avuto qualsiasi altro problema del sistema immunitario
- è stato sottoposto a trapianto d'organo
- ha una epatite C diversa da quella di genotipo 1
- è stato un paziente in cui in precedenza un trattamento con un inibitore della proteasi HCV è risultato inefficace
- lei o qualcuno della sua famiglia ha un battito cardiaco irregolare, specialmente una condizione chiamata “prolungamento del QT”
- ha un basso livello di potassio nel sangue (ipokaliemia).

Se si riconosce in una delle sopraelencate categorie (o se ha dubbi), informi il medico o il farmacista prima di prendere Victrelis.

Durante l'assunzione dell'associazione di Victrelis con ribavirina e peginterferone alfa, sono state riportate gravi reazioni allergiche. Vedere “Possibili effetti indesiderati” per maggiori informazioni.

Analisi

Il medico la farà sottoporre a regolari analisi del sangue. Queste analisi del sangue vengono svolte per le seguenti ragioni:

- perché il medico sappia se il trattamento sta funzionando
- per consentire al medico di decidere la durata del suo trattamento con Victrelis
- per controllare gli effetti indesiderati.

Altri medicinali e Victrelis

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. Questo comprende i medicinali ottenuti senza prescrizione medica e i medicinali a base di erbe.

In particolare, non prenda Victrelis se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- alfuzosina e silodosina – usati per trattare i sintomi di un ingrossamento della prostata
- bepridil – usato per problemi cardiaci
- pimozide o lurasidone – usati per problemi di salute mentale
- midazolam per via orale o triazolam per via orale – sedativi, presi per bocca
- statine – simvastatina o lovastatina
- medicinali derivati dell'“ergot”, come diidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina – usati per emicrania e cefalea a grappolo

- lumefantrina e alofantrina – medicinali antimalarici
- quetiapina – usata per trattare schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo depressivo maggiore
- inibitori della tirosina chinasi – medicinali usati come antitumorali.

Non prenda Victrelis se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali sopra elencati. Se ha dubbi, informi il medico o il farmacista prima di prendere Victrelis.

Inoltre, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti:

- medicinali per il controllo delle nascite – drospirenone
- medicinali induttori del CYP3A4 (quali antibiotici – rifampicina, e anticonvulsivanti – carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)
- medicinali antiaritmici – amiodarone, chinidina
- medicinali antimicrobici – pentamidina
- alcuni neurolettici
- medicinali antifungini – ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo
- inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell’HIV – efavirenz, etravirina
- inibitori della proteasi dell’HIV – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- sedativi endovenosi – benzodiazepine (ad es., alprazolam, midazolam, triazolam)
- immunosoppressori – tacrolimus, sirolimus, ciclosporina
- statine selezionate – atorvastatina o pravastatina
- metadone
- terapia ormonale sostitutiva – medicinali a base di estrogeni
- medicinali usati per diminuire la pressione sanguigna - calcioantagonisti (ad es., amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil)
- medicinali usati per trattare i sintomi di un ingrossamento della prostata – doxazosina e tamsulosina
- warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

Gravidanza e allattamento

La gravidanza deve essere evitata a causa dell’uso di Victrelis con ribavirina. La ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato. Pertanto, lei e il suo partner dovete prendere **precauzioni speciali** durante l’attività sessuale se c’è la possibilità che si verifichi una gravidanza:

- se è una **donna** in età fertile che sta prendendo ribavirina: deve avere l’esito negativo del test di gravidanza prima del trattamento, ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione del trattamento. Deve usare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 4 mesi successivi alla sospensione del trattamento. Deve discutere di questo argomento con il medico.
- se è un **uomo** che sta prendendo ribavirina: non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non **usi un preservativo**. Ciò ridurrà la possibilità che la ribavirina venga trasmessa nel corpo della donna. Se la sua partner di sesso femminile non è in gravidanza ma è in età fertile, deve sottoporsi al test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione del trattamento. Lei o la sua partner dovete utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi alla sospensione del trattamento. Deve discutere di questo argomento con il medico.

È possibile che boceprevir sia escreto nel latte umano. Se sta allattando con latte materno, il medico le consiglierà di interrompere l’allattamento o di interrompere Victrelis mentre sta allattando.

Nota bene: Si prega di consultare anche il paragrafo “Gravidanza e allattamento” dei Fogli Illustrativi di peginterferone alfa e ribavirina prima di prendere Victrelis.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Victrelis non influenza la capacità di guidare o usare strumenti o macchinari. Tuttavia, l'associazione terapeutica di Victrelis, peginterferone alfa e ribavirina può indurre stanchezza, svenimento, una sensazione di giramento di testa, variazioni nella pressione del sangue, confusione o difficoltà a vedere in modo chiaro. Se ciò accade, non guidi o non usi strumenti o macchinari.

Victrelis contiene lattosio

Victrelis contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, come il deficit di Lapp lattasi o il malassorbimento di glucosio-galattosio, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Victrelis

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La dose raccomandata di Victrelis è 4 capsule tre volte al giorno (un totale di 12 capsule al giorno). Prenda le capsule al mattino, pomeriggio e sera insieme a un pasto o uno spuntino leggero. L'uso senza cibo potrebbe compromettere in modo serio la possibilità di successo del trattamento.

Come prendere questo medicinale

- Rimuova la pellicola per prendere la capsula - non eserciti pressione sulla capsula attraverso il blister poiché esercitare pressione sulla capsula attraverso la confezione può rompere la capsula.
- Prenda il medicinale per bocca.
- Questo medicinale deve essere preso insieme a un pasto o uno spuntino leggero.
- Victrelis è preso sempre in associazione con peginterferone alfa e ribavirina.
- La durata della somministrazione di questi medicinali dipenderà dalla sua risposta e dal piano di trattamento.

Nota bene: Si prega di leggere anche i "Possibili effetti indesiderati" dei Fogli Illustrativi di peginterferone alfa e ribavirina prima di prendere Victrelis.

Se prende più Victrelis di quanto deve

Se prende più Victrelis di quanto deve, informi un medico o si rechi immediatamente al più vicino pronto soccorso ospedaliero.

Se dimentica di prendere Victrelis

- Se dimentica di prendere una dose e mancano più di 2 ore all'orario della dose successiva, prenda la dose che ha dimenticato con del cibo. In seguito continui a prendere le capsule come sempre.
- Se invece mancano meno di 2 ore all'orario della dose successiva, salti la dose che ha dimenticato.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha dubbi su cosa fare, informi il medico.

Se interrompe il trattamento con Victrelis

Non smetta di prendere Victrelis a meno che non glielo dica il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista perché il trattamento può non funzionare.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con questo medicinale: **Smetta di prendere Victrelis e consulti immediatamente un medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati seri, in quanto potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:**

- difficoltà a respirare o a deglutire, sibili, orticaria, prurito, gonfiore del volto, degli occhi, delle labbra, della lingua o della gola - questi sono segni di una reazione allergica.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

Generali: mal di testa, brividi, febbre, sensazione di malessere (nausea), sintomi simil-influenzali, sensazione di vertigini, spossatezza, non riuscire a dormire, appetito scarso, perdita di peso, respiro corto

Bocca, naso o gola: tosse, bocca secca, senso del gusto strano

Pelle e capelli: pelle secca, prurito, eruzione cutanea, perdita o assottigliamento dei capelli

Articolazioni e muscoli: debolezza insolita, articolazioni gonfie, doloranti, dolore muscolare non causato da esercizio fisico

Stomaco e intestino: diarrea, malessere (vomito)

Malattia mentale: sensazione di ansia, sensazione di profonda tristezza o di essere senza valore (depressione), sensazione di irritabilità, tensione e irrequietezza

Sangue: bassa conta di globuli rossi (anemia), diminuzione del numero di globuli rossi – fra i segni potrebbero esserci sensazione di stanchezza, mal di testa, mancanza di fiato durante l'attività fisica; bassa conta di neutrofili (neutropenia), ridotto numero di globuli bianchi – fra i segni potrebbe esserci una maggior propensione alle infezioni - comprendente febbre, brividi intensi, mal di gola o ulcere della bocca

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

Generali: tremore, svenimento, difficoltà respiratoria, sensazione di sete, sonno agitato, mal di testa pulsante, sensazione generale di malessere, sensazione di giramento di testa

Occhi od orecchie: occhi secchi, ronzio nelle orecchie, alterazioni della vista

Bocca, naso o gola: dolore alla bocca, mal di denti, dolore alla deglutizione, sanguinamento nasale, naso otturato, alterazione dell'olfatto, macchie dolenti ed in rilievo nella bocca, sensazione di sete intensa con bocca secca o pelle secca, gonfiore alla ghiandola tiroidea, al collo o alla laringe, ridotta attività della ghiandola tiroidea, piaghe o gonfiore nella bocca, sensazione di bruciore sulla lingua, sensazione di tensione o pienezza del naso, delle guance e dietro agli occhi - a volte con dolore pulsante, febbre o naso chiuso (sinusite)

Pelle e capelli: herpes labiale, formicolio o intorpidimento della pelle, sensibilità o senso del tatto ridotti, eruzione cutanea, eruzione cutanea a chiazze, rossore della pelle, rossore diffuso della pelle talora con vesciche piene di pus, pelle arrossata, calda e dolorante, a volte con febbre e brividi, aumentata sudorazione, malattia della pelle con macchie spesse di pelle arrossata – spesso con squame di colore argento

Articolazioni e muscoli: spasmo muscolare, sensazione di stanchezza, debolezza muscolare, sensazione di freddo, dolore alla schiena, dolore al collo, dolore a braccia o gambe

Stomaco e intestino: dolore allo stomaco e alla parte superiore destra dello stomaco o della schiena, sensazione di bruciore allo stomaco, stomaco in disordine, sensazione di gonfiore, eruttazione

Ano: flatulenza, emorroidi, difficoltà di evacuazione (stipsi)

Urinari: andare con maggiore frequenza del solito al bagno per urinare

Sessuali: diminuzione del desiderio sessuale, difficoltà a raggiungere o mantenere l'erezione

Malattia mentale: alterazioni dell'umore, sensazione di agitazione, perdita della memoria, difficoltà di concentrazione

Torace: difficoltà respiratoria, fastidio al torace, dolore al torace, sensazione di pesantezza al torace con difficoltà respiratoria o sibili

Cuore o circolazione: battito cardiaco accelerato o irregolare, pressione del sangue elevata o bassa

Sangue: riduzione del numero delle piastrine – i segni potrebbero comprendere una tendenza a sanguinare o a sviluppare lividi più facilmente del solito, alti livelli di zucchero (glucosio) nel sangue, alti livelli di trigliceridi nel sangue, alti livelli di acido urico nel sangue; una combinazione di una riduzione della conta delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi (pancitopenia); una grave riduzione della conta dei neutrofili (agranulocitosi)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

Generali: stordimento, artrite, aumentata tendenza a sanguinare, ghiandole gonfie al collo o alle ascelle o all'inguine, dolore intenso bruciante o lancinante, aumentata sensibilità alla luce, ai suoni, alle sensazioni o cibi aventi lo stesso sapore, diabete

Occhi od orecchie: occhi rosa, dolore agli occhi, sordità, difficoltà di udire, gonfiore intorno alla palpebra, aumento della lacrimazione, secrezione di liquidi dall'orecchio o dall'occhio, sensazione anomala intorno all'occhio, macchia rossa sul bianco dell'occhio, colorazione gialla della parte bianca dell'occhio o della pelle

Bocca, naso o gola: raucedine, bocca o labbra secche, gengive doloranti o sanguinanti, denti sensibili o mal di denti, lingua gonfia, scolorita o piagata, formazione di vesciche sulla lingua, dolore intenso alla deglutizione, dolore al torace in prossimità dei polmoni, dolore al torace che peggiora con un respiro profondo, salivazione incontrollata, aumentata attività della ghiandola tiroidea

Pelle e capelli: orticaria, ferita aperta, intolleranza al calore, marcato rossore del volto, pallore del volto, pelle di colore giallo, eruzione cutanea dovuta alla luce solare, ferita che non guarisce in modo normale

Piedi o mani o gambe o braccia: sensazione di dolore, torpore, formicolio o pizzicore, coagulo di sangue in una vena, sensazione di freddo a un braccio o una gamba, infiammazione dolorosa delle articolazioni più comunemente nel piede (gota)

Stomaco e intestino: dolore nella parte bassa dello stomaco, pancreatite

Urinari: dolore quando si urina, sensazione di bruciore o difficoltà nell'urinare, svegliarsi varie volte durante la notte per urinare

Retto o ano: prurito anale, incapacità di transito delle feci o cambiamento di colore delle feci, defecazioni più frequenti, sanguinamento dall'ano

Sessuali: mancanza di mestruazioni, mestruazioni intense o prolungate, sanguinamento dall'utero (cioè, sanguinamento prolungato > 7 giorni o eccessivo a intervalli irregolari o più frequenti rispetto alla norma, sanguinamento che si verifica in donne in menopausa da almeno 6 mesi a 1 anno dopo la cessazione dei cicli)

Malattia mentale: rabbia, comportamento o atteggiamenti ostili, comportamento minaccioso, problemi di abuso di sostanze, comportamento anomalo, sensazione di confusione, pensieri di suicidio, paura o apprensione intensa improvvisa, sensazione di essere perseguitati, difficoltà nel risolvere i problemi

Muscoli: dolore alle ossa, dolore localizzato o diffuso

Torace: polmonite

Cuore o circolazione: ritmo cardiaco anomalo o accelerato, malattia del cuore causata da scarso afflusso di sangue nel cuore

Sangue: bassi livelli di potassio nel sangue, elevati livelli di calcio nel sangue

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Generali: difficoltà a respirare e a deglutire, tumore della tiroide, infezione del sangue, gonfiore o tumefazioni negli organi del corpo, malattia che induce una crescente paralisi muscolare, malattia del cervello - i segni potrebbero comprendere mal di testa e febbre, paralisi di una parte del corpo, torcicollo o ipersensibilità alla luce

Occhi od orecchie: dolore all'orecchio

Pelle e capelli: arrossamento della pelle, infezione batterica della pelle

Stomaco e intestino: problemi nella digestione del cibo, vomito di sangue, vomito, diarrea e dolore intenso nell'angolo superiore destro dello stomaco (addominale)

Sessuali: calo nei livelli di sperma

Malattia mentale: alterazioni dell'umore, sensazione che la propria vita stia andando in rovina, vedere, percepire o sentire cose che non sono reali (allucinazioni), pensiero di uccidersi (suicidio), tentativo di uccidersi, sensazione di grande felicità (mania) seguita da sensazione di profonda tristezza o di non valere nulla

Torace: avere poco fiato quando ci si mette distesi, infezione polmonare seria come la polmonite, dolori acuti al torace che peggiorano quando si respira, dolore dietro allo sterno che si può diffondere verso il collo e le spalle

Cuore o circolazione: attacco di cuore, blocco della respirazione, coagulo di sangue nella gamba o nel braccio, riduzione dell'afflusso di sangue verso parti del cervello (ad esempio, capogiro, sdoppiamento della vista o debolezza su entrambi i lati del corpo)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Cute e capelli: Eruzione cutanea grave, che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del volto o delle ghiandole linfatiche, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi), effetti su fegato, rene o polmone (una reazione chiamata DRESS); una reazione cutanea seria, che comprende bolle o desquamazione della pelle (una reazione chiamata sindrome di Stevens-Johnson).

Rene: danno renale (generalmente reversibile dopo la conclusione del trattamento).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Victrelis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservazione da parte del farmacista

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservazione da parte del paziente

- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) fino alla data di scadenza.

OPPURE

- Conservare fuori dal frigorifero a temperatura uguale o inferiore a 30°C per un periodo di non più di 3 mesi fino alla data di scadenza. Dopo questo periodo, il medicinale deve essere smaltito.

Conservare nel blister originale per proteggere dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Victrelis

- Il principio attivo è boceprevir. Ogni capsula rigida contiene 200 mg di boceprevir.

- Gli altri eccipienti sono sodio laurilsolfato, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), titanio diossido (E171), gelatina e gommalacca.

Descrizione dell'aspetto di Victrelis e contenuto della confezione

Le capsule rigide hanno una testa di colore marrone-giallastro con il logo "MSD" stampato con inchiostro rosso e un corpo di colore biancastro con il codice "314" stampato con inchiostro rosso.

Blister ad apertura per sollevamento della lamina di copertura contenenti 12 capsule rigide (3x4 capsule per blister).

Confezioni: astuccio da 84 capsule rigide e confezione multipla contenente 336 (4 astucci da 84) capsule rigide.

È

possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_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) 89 4561 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.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.