ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Victrelis 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de bocéprévir.

Excipient à effet notoire
Chaque gélule contient 56 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Chaque gélule est composée d'une tête opaque jaune-brun portant le logo « MSD » imprimé à l'encre rouge, et d'un corps opaque blanc cassé portant le code « 314 » imprimé à l'encre rouge.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Victrelis est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Victrelis doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie

Victrelis doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine (PR) doivent être consultés avant l'instauration du traitement par Victrelis.

La posologie recommandée de Victrelis est de 800 mg administrés par voie orale trois fois par jour avec de la nourriture (un repas ou un en-cas léger). La dose journalière maximale de Victrelis est de 2 400 mg. L'administration sans nourriture peut être associée à une perte d'efficacité marquée en raison d'une exposition sous-optimale.

Patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement
Pour certains sous-groupes, les recommandations posologiques suivantes diffèrent des schémas étudiés dans les essais de phase 3 (voir rubrique 5.1).

Tableau 1

Durée du traitement adaptée en fonction de la cinétique virale précoce (Response-Guided Therapy/RGT) chez les patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement par interféron et ribavirine

	EVALUATION* **(Taux d'ARN-VHC†)**		**ACTION**
	A la semaine de traitement 8	**A la semaine de Traitement 24**	
Patients non préalablement traités	Indétectable	Indétectable	*Durée du traitement = 28 semaines* 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (peginterféron alfa et ribavirine [PR] + Victrelis) et arrêter le traitement à la fin de la semaine 28 (S 28).
	Détectable	Indétectable	*Durée du traitement = 48 semaines‡* 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de S 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
Patient en échec à un précédent traitement	Indétectable	Indétectable	*Durée du traitement = 48 semaines* 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de la semaine 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
	Détectable	Indétectable	

***Règles d'arrêt de traitement :**
Si le patient a un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) supérieur ou égal à 1 000 UI/mL à S 8, arrêter la trithérapie.
Si le patient a un taux d'ARN-VHC supérieur ou égal à 100 UI/mL à S 12, arrêter la trithérapie.
Si le patient a un taux d'ARN-VHC détectable confirmé à S 24, arrêter la trithérapie.

† Dans les essais cliniques, l'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par méthode Roche COBAS Taqman 2.0, avec une limite de détection à 9,3 UI/mL et une limite de quantification à 25 UI/mL.
‡ Ce schéma n'a été testé que chez les patients répondeurs lents en échec à un précédent traitement (voir rubrique 5.1).

Tous les patients cirrhotiques et répondeurs nuls

- La durée de traitement recommandée est de 48 semaines : 4 semaines de bithérapie avec peginterféron alfa + ribavirine puis 44 semaines de trithérapie avec peginterféron alfa + ribavirine + Victrelis. (Voir la règle d'arrêt de traitement dans le Tableau 1 pour tous les patients.)
    - La durée de la trithérapie après les 4 premières semaines de bithérapie ne doit pas être inférieure à 32 semaines. Etant donné l'augmentation du risque d'effets indésirables avec Victrelis (en particulier l'anémie) si le patient ne peut pas tolérer le traitement, on peut envisager d'administrer 12 semaines de bithérapie lors des 12 dernières semaines de traitement au lieu de la trithérapie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Pour plus d'informations sur l'utilisation de Victrelis chez les patients ayant une maladie hépatique avancée, voir rubrique 4.4.

Patients ayant une réponse insuffisante à l'interféron

Chez les patients ayant une réponse insuffisante à l'interféron à la semaine 4 (définie comme une diminution de l'ARN-VHC < 1 $\log_{10}$), l'utilisation de la trithérapie devra être envisagée au cas par cas, la probabilité d'atteindre une réponse virologique prolongée (RVP) avec la trithérapie étant plus faible chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Oublis de prises

Si un patient oublie une dose et qu'il reste moins de deux heures avant la prise de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise.

Si un patient oublie une dose et qu'il reste deux heures ou plus avant la prise de la prochaine dose, le patient doit prendre la dose oubliée avec de la nourriture et reprendre les horaires habituels de prise.

Réduction de dose

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Victrelis.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié au peginterféron alfa et/ou à la ribavirine, la posologie de peginterféron alfa et/ou de ribavirine doit être réduite. Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine pour des informations complémentaires sur les modalités de réduction de dose et/ou d'arrêt de la prise du peginterféron alfa et/ou de la ribavirine. Victrelis ne doit pas être administré en l'absence de peginterféron alfa et ribavirine.

Règles d'arrêt de traitement

L'arrêt de traitement est recommandé chez tous les patients ayant : 1) un taux d'ARN-VHC supérieur ou égal à 1 000 UI par mL à S 8; ou 2) un taux d'ARN-VHC supérieur ou égal à 100 UI par mL à S 12 ; ou 3) un taux d'ARN-VHC détectable confirmé à S 24.

Populations particulières

Personnes âgées

Les études cliniques sur le bocéprévir n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. L'expérience d'autres études cliniques n'a pas permis d'identifier de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de Victrelis n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Victrelis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Le bocéprévir n'a pas été étudié chez les patients avec une

cirrhose décompensée (voir rubrique 5.2). Pour plus d'informations sur l'utilisation de Victrelis chez les patients ayant une maladie hépatique avancée, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Victrelis chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Soulever l'opercule pour obtenir les gélules. Victrelis doit être pris par voie orale avec de la nourriture (un repas ou un en-cas léger).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients atteints d'hépatite auto-immune.
- Administration conjointe avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital tels que midazolam et triazolam administrés par voie orale, bépridil, pimozide, luméfantrine, halofantrine, inhibiteurs de la tyrosine kinase, simvastatine, lovastatine, quétiapine, alfuzosine, silodosine et dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) (voir rubrique 4.5).
- Grossesse (voir rubrique 4.6).

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine pour plus d'informations.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anémie

La survenue d'une anémie a été rapportée avec le traitement par peginterféron alfa et ribavirine à la semaine de traitement 4. L'ajout du bocéprévir au peginterféron alfa et à la ribavirine est associé à une baisse supplémentaire des concentrations d'hémoglobine d'approximativement 1 g/dL à la semaine de traitement 8 par comparaison avec le traitement de référence (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques comparant l'association Victrelis, peginterféron alfa 2-b et ribavirine à peginterféron alfa 2-b et ribavirine seuls, le délai médian entre l'initiation du traitement et l'apparition d'un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL a été similaire (respectivement 71 jours avec un intervalle de 15-337 jours et 71 jours avec un intervalle de 8-337 jours). Une numération formule sanguine complète (avec une formule leucocytaire) doit être obtenue avant le traitement ainsi qu'aux semaines de traitement 2, 4, 8, 12 et devra être surveillée attentivement à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie. Si l'hémoglobine est < 10 g/dL (ou < 6,2 mmol/L), une prise en charge de l'anémie pourra être nécessaire (voir rubrique 4.8).

La réduction de la dose de ribavirine est la stratégie privilégiée pour la prise en charge de l'anémie induite par le traitement (voir rubrique 5.1). Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour des informations concernant la réduction de la dose et/ou l'arrêt de la ribavirine. Si un arrêt définitif de la ribavirine est nécessaire, alors le peginterféron alfa et Victrelis devront également être arrêtés.

Dans une étude comparant la réduction de la dose de ribavirine et l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse dans la prise en charge de l'anémie induite par le traitement, l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse a été associée à un risque accru d'événements thrombo-emboliques (voir rubrique 5.1).

Neutropénie

L'ajout du bocéprévir au peginterféron alfa-2b et à la ribavirine a conduit à une augmentation de l'incidence des neutropénies dont les neutropénies de grade 3-4 par rapport à peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls (voir rubrique 4.8).

La fréquence des infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital tend à être plus élevée dans les bras traités par le bocéprévir que dans le bras contrôle. Une numération formule sanguine complète (avec une formule leucocytaire) doit être obtenue avant le traitement ainsi qu'aux semaines 2, 4, 8, 12 et devra être surveillée attentivement à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie. Des diminutions du nombre de neutrophiles peuvent nécessiter une réduction de la dose de peginterféron alfa ou l'arrêt du traitement. Si l'arrêt définitif du peginterféron alfa est nécessaire, alors la ribavirine et Victrelis devront également être arrêtés. Il est recommandé d'évaluer et de traiter rapidement les infections.

Utilisation en association avec peginterféron alfa-2a par rapport à peginterféron alfa-2b
L'association du bocéprévir avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine était associée à une augmentation du taux de neutropénie (dont neutropénie de grade 4) et à une augmentation du taux d'infections par rapport à l'association du bocéprévir avec le peginterféron alfa-2b et la ribavirine.

Veuillez consulter le résumé des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa.

Pancytopénie

Des cas de pancytopénie ont été rapportés chez des patients recevant Victrelis en association au peginterféron alfa et à la ribavirine. Une numération formule sanguine complète (avec une formule leucocytaire) doit être obtenue avant le traitement ainsi qu'aux semaines 2, 4, 8 et 12 et devra être surveillée attentivement à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës (par ex. urticaire, angio-œdème) ont été observées lors du traitement par Victrelis, peginterféron alfa et ribavirine. Si une telle réaction se produit, le traitement doit être suspendu et un traitement médical approprié doit être immédiatement instauré (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Patients ayant une maladie hépatique avancée

La sécurité et l'efficacité de Victrelis, en association au peginterféron alfa et à la ribavirine, n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa pour la contre-indication chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée.

Une hypoalbuminémie et un faible nombre de plaquettes, ainsi que des infections sévères, ont été identifiés comme facteurs prédictifs de complications sévères de la maladie hépatique.

Victrelis, en association au peginterféron alfa et à la ribavirine, n'est pas recommandé chez les patients ayant un nombre de plaquettes < 100 000/mm^3 et/ou une albumine sérique < 35 g/L et/ou des signes de coagulopathie [International Normalized Ratio (INR) >1,7] avant l'initiation du traitement. Si le traitement est initié, une surveillance très étroite des signes d'infection et d'aggravation de la fonction hépatique est recommandée.

Médicaments contenant de la drospirénone

Des précautions doivent être prises avec les patients prenant des médicaments contenant de la drospirénone atteints d'affections qui les prédisposent à l'hyperkaliémie ou prenant des diurétiques épargneurs de potassium. D'autres méthodes contraceptives doivent être envisagées (voir rubrique 4.5).

Monothérapie par les inhibiteurs de la protéase du VHC

D'après les résultats d'études cliniques, Victrelis ne doit pas être utilisé seul en raison d'un risque de résistance fortement accru en l'absence d'association à des traitements anti-VHC (voir rubrique 5.1).

L'effet d'un traitement par Victrelis sur l'activité des inhibiteurs de la protéase du VHC qui seront administrés ultérieurement, y compris un nouveau traitement par Victrelis, est inconnu.

Analyses de laboratoire

Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine pour les recommandations concernant les analyses hématologiques, biochimiques (dont l'exploration fonctionnelle hépatique) et les tests de grossesse, avant, pendant et après le traitement.

Les taux d'ARN-VHC doivent être surveillés aux semaines de traitement 8, 12 et 24 et à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie.

Une numération formule sanguine complète (avec une formule leucocytaire) doit être obtenue avant le traitement ainsi qu'aux semaines de traitement 2, 4, 8 et 12 et devra être surveillée attentivement à d'autres moments, lorsque le tableau clinique le justifie.

Utilisation chez les patients co-infectés par le VIH

Le bocéprévir, en association au peginterféron alfa et à la ribavirine, a été étudié chez 98 patients au total (64 dans le bras bocéprévir), co-infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et par le VHC de génotype 1, et préalablement non-traités pour leur infection chronique par le VHC (voir rubriques 4.8 et 5.1).
Pour les données concernant les interactions médicamenteuses avec les agents antirétroviraux, voir rubrique 4.5.

Utilisation chez les patients co-infectés par le VHB

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients co-infectés par le Virus de l'Hépatite B (VHB) et le VHC n'ont pas été étudiées.

Utilisation chez les patients transplantés

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients ayant subi une greffe du foie ou de tout autre organe, n'ont pas été étudiées (voir rubrique 4.5).

Utilisation chez les patients ayant un génotype du VHC autre que le génotype 1

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype autre que le génotype 1 n'ont pas été établies.

Utilisation chez les patients en échec à un précédent traitement par inhibiteur de protéase du VHC

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 n'ont pas été étudiées chez les patients en échec à un précédent traitement par Victrelis ou d'autres inhibiteurs de protéase du VHC.

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de Victrelis avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques

L'administration concomitante de Victrelis avec l'alfuzosine et la silodosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante de Victrelis avec la doxazosine et la tamsulosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Effets arythmogènes :
Les données disponibles (voir rubrique 5.3) incitent à la prudence chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (allongement congénital de l'intervalle QT, hypokaliémie).

Utilisation chez les patients atteints de troubles héréditaires rares

Victrelis contient du lactose. Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Victrelis est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4/5 peut être augmentée lorsqu'ils sont administrés avec Victrelis, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables (voir Tableau 2). Victrelis n'inhibe pas et n'induit pas les autres enzymes du CYP450.

In vitro, le bocéprévir s'est révélé être un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS). Les inhibiteurs de ces transporteurs peuvent potentiellement augmenter les concentrations de bocéprévir ; les conséquences cliniques de ces interactions ne sont pas connues. Une étude clinique d'interactions médicamenteuses avec la digoxine a démontré que, *in vivo,* le bocéprévir est un faible inhibiteur de la P-gp, augmentant l'exposition à la digoxine de 19 %. Une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du transporteur d'efflux P-gp, tels que la digoxine ou le dabigatran, doit être anticipée (voir Tableau 2).

Victrelis est en partie métabolisé par le CYP3A4/5. L'administration conjointe de Victrelis et de médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A4/5 pourrait augmenter ou diminuer l'exposition à Victrelis (voir rubrique 4.4).
Victrelis, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est contre-indiqué en cas d'administration conjointe de médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital, tels que midazolam et triazolam administrés par voie orale, bépridil, pimozide, luméfantrine, halofantrine, inhibiteurs de la tyrosine kinase, simvastatine, lovastatine, quétiapine, alfuzosine, silodosine et dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) (voir rubrique 4.3).

Le bocéprévir est principalement métabolisé par l'aldo-kéto réductase (AKR). Dans les essais d'interactions médicamenteuses avec le diflunisal et l'ibuprofène, des inhibiteurs de l'AKR,

l'exposition au bocéprévir n'a pas augmenté dans des proportions cliniquement significatives. Victrelis peut être administré conjointement à des inhibiteurs de l'AKR.

L'utilisation concomitante de Victrelis avec la rifampicine ou les anticonvulsivants (tels que phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine) peut significativement réduire l'exposition plasmatique du bocéprévir. Aucune donnée n'est disponible, par conséquent l'association du bocéprévir avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de Victrelis avec la doxazosine ou la tamsulosine peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. L'association du bocéprévir avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Des précautions doivent être prises avec les médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT tels que amiodarone, quinidine, méthadone, pentamidine et certains neuroleptiques.

Le Tableau 2 fournit des recommandations posologiques résultant des interactions médicamenteuses avec Victrelis. Ces recommandations sont basées soit sur des études d'interactions médicamenteuses (indiquées avec un *), soit sur des interactions prévisibles, en raison de l'amplitude attendue de l'interaction et du risque potentiel d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

La modification quantitative (%) et les flèches (↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de changement) servent à refléter l'amplitude et la direction du changement du rapport des moyennes, estimé pour chaque paramètre pharmacocinétique.

Tableau 2
Données d'interactions pharmacocinétiques

Médicaments par domaine thérapeutique	**Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)**	**Recommandations concernant l'administration conjointe**
ANALGESIQUE		
Analgésique narcotique/Dépendance aux opioïdes		
Buprénorphine/Naloxone* (buprénorphine/naloxone 8/2 - 24/6 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	buprénorphine ASC ↑ 19 % buprénorphine C_{max} ↑ 18 % buprénorphine C_{min} ↑ 31 % naloxone ASC ↑ 33 % naloxone C_{max} ↑ 9 % (inhibition du CYP3A)	Aucun ajustement posologique de la buprénorphine/naloxone ou de Victrelis n'est recommandé. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signe de toxicité aux opiacés associés à la buprénorphine.
Méthadone* (méthadone 20-150 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	*R*-méthadone ASC ↓ 15 % *R*-méthadone C_{max} ↓ 10 % *R*-méthadone C_{min} ↓ 19 % *S*-méthadone ASC ↓ 22 % *S*-méthadone C_{max} ↓ 17 % *S*-méthadone C_{min} ↓ 26 %	Lors de l'initiation ou de l'arrêt de Victrelis, certains patients peuvent avoir besoin d'un réajustement des doses de méthadone afin d'en garantir l'effet clinique.

Médicaments par domaine thérapeutique	**Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)**	**Recommandations concernant l'administration conjointe**
ANTI-ARYTHMIQUE		
Digoxine* (digoxine 0,25 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	digoxine ASC ↑ 19 % digoxine C_{max} ↑ 18 % (effet sur le transport par la P-gp au niveau intestinal)	Aucun ajustement posologique de la digoxine ou de Victrelis n'est recommandé. Les patients recevant la digoxine doivent être surveillés de manière appropriée.
ANTI-DEPRESSEURS		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 9 % bocéprévir C_{max} ↑ 2 % escitalopram ASC ↓ 21 % escitalopram C_{max} ↓ 19 %	L'exposition de l'escitalopram est légèrement diminuée en cas de co-administration avec Victrelis. Aucun ajustement posologique de l'escitalopram n'est à prévoir. Néanmoins, il pourra être nécessaire d'ajuster les doses en fonction de l'effet clinique.
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole* (kétoconazole 400 mg deux fois par jour + Victrelis 400 mg dose unique) Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	bocéprévir ASC ↑ 131 % bocéprévir C_{max} ↑ 41 % bocéprévir C_{min} S/O (inhibition du CYP3A et/ou inhibition de la P-gp) Non étudié	Des précautions doivent être prises lors de la co-administration de bocéprévir avec le kétoconazole ou des antifongiques azolés (itraconazole, posaconazole, voriconazole).
Antirétroviraux		
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse du VIH (INTI)		
Ténofovir* (ténofovir 300 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↑ 8 %** bocéprévir C_{max} ↑ 5 % bocéprévir C_{min} ↑ 8 % ténofovir ASC ↑ 5 % ténofovir C_{max} ↑ 32 %	Pas d'ajustement nécessaire de la posologie de Victrelis ou du ténofovir.
Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse du VIH (INNTI)		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 19 %** bocéprévir C_{max} ↓ 8 % bocéprévir C_{min} ↓ 44 % efavirenz ASC ↑ 20 % efavirenz C_{max} ↑ 11 % (induction du CYP3A par l'efavirenz - effet sur le bocéprévir)	Les concentrations plasmatiques minimales de Victrelis étaient réduites lors de l'administration avec l'efavirenz. La conséquence clinique de cette réduction observée des concentrations minimales de Victrelis n'a pas été directement évaluée.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Etravirine* (étravirine 200 mg toutes les 12 heures + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↑ 10 % bocéprévir C_{max} ↑ 10 % bocéprévir C_{min} ↓ 12 % étravirine ASC ↓ 23 % étravirine C_{max} ↓ 24 % étravirine C_{min} ↓ 29 %	La pertinence clinique des réductions des paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine et de la C_{min} du bocéprévir dans le cadre d'une thérapie combinée avec les médicaments antirétroviraux du VIH, qui influencent également les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine et/ou du bocéprévir, n'a pas été directement évaluée. Une surveillance clinique et biologique renforcée de la suppression virologique du VIH et du VHC est recommandée.
Rilpivirine* (rilpivirine 25 mg toutes les 24 heures + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 6 %** bocéprévir C_{max} ↓ 2 % bocéprévir C_{8h} ↑ 4 % rilpivirine ASC ↑ 39 % rilpivirine C_{max} ↑ 15 % rilpivirine C_{min} ↑ 51 % (inhibition du CYP3A - effet sur la rilpivirine)	Aucun ajustement posologique de Victrelis ou de la rilpivirine n'est recommandé.
Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 5 % bocéprévir C_{max} ↓ 7 % bocéprévir C_{min} ↓ 18 % atazanavir ASC ↓ 35 % atazanavir C_{max} ↓ 25 % atazanavir C_{min} ↓ 49 % ritonavir ASC ↓ 36 % ritonavir C_{max} ↓ 27 % ritonavir C_{min} ↓ 45 %	La co-administration d'atazanavir/ritonavir avec le bocéprévir a conduit à une réduction de l'exposition à l'atazanavir ce qui peut entraîner une moindre efficacité et une perte de contrôle virologique du VIH. Cette co-administration pourrait être envisagée au cas par cas si elle est jugée nécessaire, chez les patients avec une charge virale VIH indétectable et en l'absence de résistance au traitement antirétroviral. Une surveillance clinique et biologique renforcée du contrôle virologique du VIH est recommandée.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 32 % bocéprévir C_{max} ↓ 25 % bocéprévir C_{min} ↓ 35 % darunavir ASC ↓ 44 % darunavir C_{max} ↓ 36 % darunavir C_{min} ↓ 59 % ritonavir ASC ↓ 27 % ritonavir C_{max} ↓ 13 % ritonavir C_{min} ↓ 45 %	La co-administration de darunavir/ritonavir avec Victrelis n'est pas recommandée.
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg deux fois par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 45 % bocéprévir C_{max} ↓ 50 % bocéprévir C_{min} ↓ 57 % lopinavir ASC ↓ 34 % lopinavir C_{max} ↓ 30 % lopinavir C_{min} ↓ 43 % ritonavir ASC ↓ 22 % ritonavir C_{max} ↓ 12 % ritonavir C_{min} ↓ 42 %	La co-administration de lopinavir/ritonavir avec Victrelis n'est pas recommandée.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg par jour + Victrelis 400 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 19 % bocéprévir C_{max} ↓ 27 % bocéprévir C_{min} ↑ 4 % (inhibition du CYP3A)	Quand le bocéprévir est administré avec le ritonavir seul, les concentrations de bocéprévir sont diminuées.
Inhibiteurs de l'Intégrase		
Raltégravir* (raltégravir 400 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour) (raltégravir 400 mg toutes les 12 heures + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	raltégravir ASC ↑ 4 %*** raltégravir C_{max} ↑ 11 % raltégravir C_{12h} ↓ 25 % bocéprévir ASC ↓ 2 % bocéprévir C_{max} ↓ 4 % bocéprévir C_{8h} ↓ 26 %	Aucun ajustement posologique de Victrelis ou du raltégravir n'est requis. Toutefois, étant donné que la pertinence clinique de la diminution de la C_{8h} du bocéprévir n'a pas été établie, une surveillance clinique et biologique renforcée de la suppression virologique du VHC est recommandée.

Médicaments par domaine thérapeutique	**Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)**	**Recommandations concernant l'administration conjointe**
Antagonistes des récepteurs CCR5		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg deux fois par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	maraviroc ASC_{12h} ↑ 202 % maraviroc C_{max} ↑ 233 % maraviroc C_{12h} ↑ 178 % (Inhibition du CYP3A – effet sur le maraviroc)	Il est peu probable que l'administration concomitante du maraviroc affecte les concentrations du bocéprévir (du fait de la voie d'élimination du bocéprévir). Maraviroc 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le bocéprévir.
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	Non étudiée (Inhibition du CYP3A – effet sur la quétiapine)	L'administration concomitante de Victrelis et de la quétiapine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quétiapine et entraîner une toxicité de cette dernière dont un coma. La co-administration de la quétiapine avec Victrelis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
INHIBITEURS DES CANAUX CALCIQUES		
Inhibiteurs des canaux calciques tels que amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, nisoldipine, vérapamil	Non étudié (Inhibition du CYP3A)	Les concentrations plasmatiques des inhibiteurs des canaux calciques peuvent augmenter en cas d'administration avec Victrelis. Des précautions s'imposent et une surveillance clinique des patients est recommandée.
CORTICOSTEROIDES		
Prednisone* (prednisone 40 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	prednisone ASC ↑ 22 % prednisone C_{max} ↓ 1 % prednisolone ASC ↑ 37 % prednisolone C_{max} ↑ 16 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en co-administration avec Victrelis. Les patients recevant la prednisone et Victrelis doivent être surveillés de manière appropriée.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
INHIBITEURS DE LA HMG-COA REDUCTASE		
Atorvastatine* (atorvastatine 40 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 5 % bocéprévir C_{max} ↑ 4 % atorvastatine ASC ↑ 130 % atorvastatine C_{max} ↑ 166 % (inhibition du CYP3A et de l'OATPB1)	L'exposition à l'atorvastatine est augmentée en cas de co-administration avec Victrelis. Lorsque la co-administration est nécessaire, il doit être envisagé de commencer avec la dose la plus faible possible d'atorvastatine et d'augmenter progressivement la dose jusqu'à l'effet clinique désiré tout en surveillant la tolérance au traitement, sans dépasser une dose journalière de 20 mg. Pour les patients déjà sous traitement par atorvastatine, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser une dose journalière de 20 mg lors de la co-administration avec Victrelis.
Pravastatine* (pravastatine 40 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 6 % bocéprévir C_{max} ↓ 7 % pravastatine ASC ↑ 63 % pravastatine C_{max} ↑ 49 % (inhibition de l'OATPB1)	L'exposition à la pravastatine est augmentée en cas de co-administration avec Victrelis. Le traitement avec la pravastatine peut être initié à la dose recommandée lorsqu'elle est co-administrée avec Victrelis. Une surveillance clinique étroite est recommandée.
IMMUNOSUPRESSEURS		
Ciclosporine* (ciclosporine 100 mg dose unique + Victrelis 800 mg dose unique) (ciclosporine 100 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour doses multiples)	bocéprévir ASC ↑ 16 % bocéprévir C_{max} ↑ 8 % ciclosporine ASC ↑ 168 % ciclosporine C_{max} ↑ 101 % (inhibition du CYP3A – effet sur la ciclosporine)	Un ajustement des doses de la ciclosporine doit être prévu lorsqu'elle est administrée avec Victrelis et doit être accompagné d'une surveillance étroite de la concentration sanguine de ciclosporine, et d'évaluations fréquentes de la fonction rénale et des effets secondaires liés à la ciclosporine.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Tacrolimus* (tacrolimus 0,5 mg dose unique + Victrelis 800 mg dose unique) (tacrolimus 0,5 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour doses multiples)	bocéprévir ASC ↔ bocéprévir C_{max} ↓ 3 % tacrolimus ASC ↑ 1 610 % tacrolimus C_{max} ↑ 890 % (inhibition du CYP3A – effet sur le tacrolimus)	L'administration concomitante de Victrelis avec le tacrolimus nécessite une réduction significative de la dose et un allongement des intervalles d'administration de tacrolimus, avec une surveillance étroite des concentrations sanguines de tacrolimus, et des évaluations fréquentes de la fonction rénale et des effets secondaires liés au tacrolimus.
Sirolimus* (sirolimus 2 mg dose unique + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 5 % bocéprévir C_{max} ↓ 6 % sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 712 % sirolimus C_{max} ↑ 384 % (inhibition du CYP3A – effet sur le sirolimus)	L'administration concomitante de Victrelis avec le sirolimus nécessite une réduction significative de la dose et un allongement des intervalles d'administration de sirolimus, avec une surveillance étroite des concentrations sanguines de sirolimus, et des évaluations fréquentes de la fonction rénale et des effets secondaires liés au sirolimus.
ANTICOAGULANTS ORAUX		
Dabigatran	Interaction non étudiée (effet sur le transport par la P-gp au niveau intestinal)	Aucun ajustement posologique de dabigatran n'est recommandé. Les patients recevant dabigatran doivent être suivis de manière appropriée.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Drospirénone/Ethinylœstradiol* : (drospirénone 3 mg par jour + éthinylœstradiol 0,02 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	drospirénone ASC ↑ 99 % drospirénone C_{max} ↑ 57 % éthinylœstradiol ASC ↓ 24 % éthinylœstradiol C_{max} ↔ (drospirénone - inhibition du CYP3A)	Des précautions doivent être prises avec les patients atteints d'affections qui les prédisposent à l'hyperkaliémie ou les patients prenant des diurétiques épargneurs de potassium (voir rubrique 4.4). D'autres méthodes contraceptives doivent alors être envisagées.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Noréthindrone†/Ethinylœstradiol : (noréthindrone 1 mg par jour + éthinylœstradiol 0,035 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	noréthindrone ASC ↓ 4 % noréthindrone C_{max} ↓ 17 % éthinylœstradiol ASC ↓ 26 % éthinylœstradiol C_{max} ↓ 21 %	Il est peu probable que la co-administration de Victrelis avec un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et au moins 1 mg de noréthindrone modifie l'efficacité contraceptive. En effet, les taux de progestérone sérique, d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) ont indiqué que l'ovulation était supprimée lors de la co-administration de noréthindrone 1 mg/éthinylœstradiol 0,035 mg et de Victrelis (voir rubrique 4.6). L'activité inhibitrice de l'ovulation des contraceptifs oraux contenant des doses plus faibles de noréthindrone/éthinylœstradiol et d'autres formes de contraceptifs hormonaux lors de la co-administration avec Victrelis n'a pas été établie. Les patientes prenant des œstrogènes dans le cadre d'un traitement hormonal de substitution doivent être cliniquement surveillées pour les signes de déficit œstrogénique.
INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS		
Oméprazole* : (oméprazole 40 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↓ 8 %** bocéprévir C_{max} ↓ 6 % bocéprévir C_{min} ↑ 17 % oméprazole ASC ↑ 6 %** oméprazole C_{max} ↑ 3 % oméprazole C_{8h} ↑ 12 %	Aucun ajustement posologique de l'oméprazole ou de Victrelis n'est recommandé.
SEDATIFS		
Midazolam* (administration orale) (4 mg dose unique orale + Victrelis 800 mg trois fois par jour) **Triazolam** (administration orale)	midazolam ASC ↑ 430 % midazolam C_{max} ↑ 177 % (inhibition du CYP3A) Interaction non étudiée (inhibition du CYP3A)	L'administration conjointe de midazolam par voie orale et de triazolam par voie orale avec Victrelis est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Alprazolam, midazolam, triazolam (administration intraveineuse)	Interaction non étudiée (inhibition du CYP3A)	Un suivi clinique étroit doit être mis en place pendant l'administration de Victrelis avec des benzodiazépines par voie intraveineuse (alprazolam, midazolam, triazolam) pour identifier une éventuelle dépression respiratoire et/ou sédation prolongée. Un ajustement de la posologie des benzodiazépines doit être envisagé.
** 0-8 heures *** 0-12 heures † Aussi connu en tant que noréthistérone.		

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Victrelis, associé à la ribavirine et au peginterféron alfa, est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Victrelis chez la femme enceinte.

En raison du traitement combiné avec le peginterféron alpha et la ribavirine, toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires féminines des patients de sexe masculin. Par conséquent, les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant toute la durée du traitement et durant les quatre mois suivant son arrêt. Les patients masculins ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et durant les sept mois suivant son arrêt.

Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine et du peginterféron alfa pour plus d'informations.

Allaitement

Le bocéprévir et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si le bocéprévir est excrété dans le lait humain.
Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Victrelis, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de Victrelis sur la fertilité chez l'homme. Des effets sur la fertilité et les cellules de Sertoli ont été observés chez le rat mais pas chez la souris ni le singe. Les données cliniques (analyses de sperme et taux d'inhibine B – [une glycoprotéine produite par les cellules de Sertoli – utilisée comme marqueur de substitution de la fonction testiculaire]) n'ont pas

montré d'altération de la fonction testiculaire. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat ont montré des effets du bocéprévir et/ou ses métabolites sur la fécondité qui, chez la femelle, se sont avérés réversibles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement combiné par Victrelis, peginterféron alfa et ribavirine peut avoir, chez certains patients, une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que les effets suivants ont été signalés : fatigue, étourdissement, syncope, fluctuations de la pression sanguine et vision trouble (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité d'emploi de l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine, a été établi d'après les données de sécurité d'emploi poolées issues de deux essais cliniques réalisés : l'un chez des patients naïfs de traitement et l'autre chez des patients en échec à un précédent traitement et représentant ainsi un total d'environ 1 500 patients (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : fatigue, anémie (voir rubrique 4.4), nausées, céphalées et dysgueusie.

Le motif le plus fréquent de réduction de dose était l'anémie, qui est survenue plus fréquemment chez les sujets recevant l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine que chez les sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes (voir Tableau 3). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 3
Effets indésirables rapportés
lors des essais cliniques avec l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine[† et ‡]

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent :	Bronchite*, cellulite*, herpès simplex, grippe, infection fongique orale, sinusite
Peu fréquent :	Gastro-entérite*, pneumonie, infection à staphylocoque*, candidose, otite, infection fongique cutanée, rhinopharyngite, onychomycose, pharyngite, infection du tractus respiratoire, rhinite, infection cutanée, infection urinaire
Rare :	Epiglottite*, otite moyenne, sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Rare :	Tumeur de la thyroïde (nodules)

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie*, neutropénie*
Fréquent :	Leucopénie*, thrombopénie*, pancytopénie, agranulocytose
Peu fréquent :	Coagulopathie, adénopathie, lymphopénie
Rare :	Hémolyse
Affections du système immunitaire	
Rare :	Sarcoïdose*, porphyrie non-aiguë
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Goitre, hypothyroïdie
Peu fréquent :	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Diminution de l'appétit*
Fréquent :	Déshydratation*, hyperglycémie*, hypertriglycéridémie, hyperuricémie
Peu fréquent :	Hypokaliémie*, troubles de l'appétit, diabète, goutte, hypercalcémie
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Anxiété*, dépression*, insomnie, irritabilité
Fréquent :	Instabilité émotionnelle, agitation, troubles de la libido, altération de l'humeur, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Agressivité*, idées d'homicide*, attaques de panique*, paranoïa*, toxicomanie*, idées suicidaires*, comportement anormal, colère, apathie, état de confusion, changements de l'état mental, instabilité psychomotrice
Rare :	Trouble bipolaire*, suicide*, tentative de suicide*, hallucination auditive, hallucination visuelle, décompensation psychiatrique
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Etourdissements*, céphalées*
Fréquent :	Hypoesthésie*, paresthésie*, syncope*, amnésie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, migraine, parosmie, tremblements, vertige
Peu fréquent :	Neuropathie périphérique*, troubles cognitifs, hyperesthésie, léthargie, perte de connaissance, troubles mentaux, névralgie, pré-syncope
Rare :	Ischémie cérébrale*, encéphalopathie
Affections oculaires	
Fréquent :	Sécheresse oculaire, exsudats rétiniens, vision trouble, altération de la vue
Peu fréquent :	Ischémie rétinienne*, rétinopathie*, sensation anormale dans l'œil, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, douleur oculaire, prurit oculaire, gonflement oculaire, œdème de la paupière, larmoiements accrus, hyperémie oculaire, photophobie
Rare :	Œdème de la papille
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Acouphènes
Peu fréquent :	Surdité*, gêne de l'oreille, trouble de l'audition

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations
Peu fréquent :	Tachycardie*, arythmies, troubles cardiovasculaires
Rare :	Infarctus du myocarde aigu*, fibrillation auriculaire*, maladie coronarienne*, péricardite*, épanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension*, hypertension
Peu fréquent :	Thrombose veineuse profonde*, bouffées vasomotrices, pâleur, extrémités froides
Rare :	Thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux*, dyspnée*
Fréquent :	Epistaxis, congestion nasale, douleur oropharyngée, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, respiration sifflante
Peu fréquent :	Douleur pleurétique*, embolie pulmonaire*, sécheresse de la gorge, dysphonie, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, vésicules oropharyngées
Rare :	Fibrose pleurale*, orthopnée, insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée*, nausées*, vomissements*, sécheresse buccale, dysgueusie
Fréquent :	Douleur abdominale*, douleur de l'abdomen supérieur*, constipation*, reflux gastro-œsophagien*, hémorroïdes*, gêne abdominale, distension abdominale, gêne anorectale, stomatite aphteuse, chéilite, dyspepsie, flatulences, glossodynie, ulcération de la bouche, douleur buccale, stomatite, affections dentaires
Peu fréquent :	Douleurs de l'abdomen inférieur*, gastrite*, pancréatite*, prurit anal, colite, dysphagie, changements de la coloration des selles, selles fréquentes, saignements gingivaux, douleurs gingivales, gingivite, glossite, sécheresse des lèvres, odynophagie, proctalgie, hémorragie rectale, hypersécrétion salivaire, sensibilité dentaire, changement de la couleur de la langue, ulcération de la langue
Rare :	Insuffisance pancréatique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Hyperbilirubinémie
Rare :	Cholécystite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, sécheresse cutanée, prurit, rash
Fréquent :	Dermatite, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, œdème périphérique, psoriasis, rash érythémateux, rash maculaire, rash maculo-papulaire, rash papulaire, rash pruritique, lésion cutanée
Peu fréquent :	Réaction de photosensibilité, ulcération cutanée, urticaire (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée :	Angio-œdème (voir rubrique 4.4), DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), syndrome de Stevens-Johnson

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie
Fréquent :	Douleur dorsale*, douleur des extrémités*, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur dans le cou
Peu fréquent :	Douleurs musculo-squelettiques thoraciques*, arthrite, douleur osseuse, gonflement articulaire, douleur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Pollakiurie
Peu fréquent :	Dysurie, nocturie
Fréquence indéterminée :	Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Dysfonctionnement érectile
Peu fréquent :	Aménorrhée, ménorragie, métrorragie
Rare :	Aspermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Asthénie*, frissons, fatigue*, fièvre*, syndrome pseudo-grippal
Fréquent :	Inconfort thoracique*, douleur dans la poitrine*, malaise*, sensation de changement de la température corporelle, sécheresse des muqueuses, douleur
Peu fréquent :	Sentiment d'état anormal, troubles de la cicatrisation, douleur thoracique non cardiaque
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids
Peu fréquent :	Souffle cardiaque, augmentation de la fréquence cardiaque
Fréquence indéterminée :	Diminution du débit de filtration glomérulaire

* Comprend les effets indésirables qui peuvent être graves, selon l'évaluation de l'investigateur chez les sujets des essais cliniques.
† Victrelis étant prescrit en association à peginterféron alfa et ribavirine, veuillez consulter également les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de peginterféron alfa et ribavirine.
‡ Les réactions au point d'injection n'ont pas été incluses étant donné que Victrelis est administré par voie orale.

Description de certains effets indésirables

Anémie (voir rubrique 4.4)
Une anémie a été observée chez 49 % des sujets traités par l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine, et chez 29 % des sujets traités uniquement par peginterféron alfa-2b et ribavirine. Victrelis a été associé à une diminution supplémentaire d'environ 1 g/dL de la concentration en hémoglobine (voir rubrique 4.4). Les diminutions moyennes des valeurs de l'hémoglobine par rapport aux valeurs de référence étaient plus importantes chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par rapport aux patients naïfs de traitement. Les modifications de dose en raison d'une anémie/anémie hémolytique ont été deux fois plus nombreuses chez les patients traités par l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine (26 %) que chez les patients uniquement sous peginterféron alfa-2b et ribavirine (13 %).
Dans les essais cliniques, la proportion de sujets ayant reçu de l'érythropoïétine pour la prise en charge de l'anémie était de 43 % (667/1 548) des sujets dans les bras traités par Victrelis, et de 24 % (131/547) des sujets chez ceux recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine. La majorité des sujets anémiques ont reçu de l'érythropoïétine lorsque les taux d'hémoglobine étaient < 10 g/dL (ou 6,2 mmol/L). La proportion de sujets ayant reçu une transfusion pour la prise en charge de l'anémie était de 3 % chez les sujets dans les bras traités par Victrelis, par rapport à < 1 % chez ceux recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Neutrophiles (voir rubrique 4.4)
La proportion de sujets présentant une diminution des neutrophiles était supérieure dans les bras traités par Victrelis par rapport aux sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine. La proportion de patients présentant une neutropénie de grade 3-4 (numération des neutrophiles < 0,75 x 10^9/L) était plus élevée chez les patients traités par le bocéprévir (29 %) que chez les patients traités par placebo (17 %), en association avec peginterféron alfa-2b et ribavirine. Sept pour cent des sujets recevant l'association de Victrelis avec peginterféron alfa-2b et ribavirine avaient une numération des neutrophiles < 0,5 x 10^9/L (neutropénie de grade 4) par rapport à 4 % des sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Utilisation en association avec peginterféron alfa-2a : voir la section spécifique dans la rubrique 4.4.

Plaquettes
La numération plaquettaire était diminuée chez les sujets dans les bras traités par Victrelis (3 %) par rapport aux sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine (1 %). Dans les deux bras de traitement, les patients cirrhotiques avaient un risque accru de présenter une thrombocytopénie de grade 3-4 par rapport aux patients non cirrhotiques.

Autres paramètres biologiques
L'ajout de Victrelis au peginterféron alfa-2b et à la ribavirine a été associé à une hausse de l'incidence de l'augmentation de l'acide urique, des triglycérides et du cholestérol total par rapport à peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls.

Patients co-infectés par le VIH
Le profil de tolérance de Victrelis chez les patients co-infectés VHC/VIH-1 (n = 64) était globalement similaire au profil de tolérance des patients uniquement infectés par le VHC.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses journalières de 3 600 mg ont été prises par des volontaires sains pendant 5 jours sans effets indésirables symptomatiques.
Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par Victrelis. Le traitement du surdosage par Victrelis doit consister en des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs de protéase,
Code ATC : J05AE12

Mécanisme d'action

Le bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC. Le bocéprévir se lie de manière covalente mais réversible à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

Activité antivirale en culture cellulaire

L'activité antivirale du bocéprévir a été évaluée par un dosage biochimique des inhibiteurs à liaison lente de la protéase NS3 et dans le système réplicon du VHC de génotypes 1a et 1b. Les valeurs IC_{50} et IC_{90} pour le bocéprévir contre des réplicons de différents génotypes 1b allaient de 200 à 600 nM et de 400 à 900 nM, respectivement, dans une épreuve de culture cellulaire de 72 heures. La perte de réplicon d'ARN semble être du premier ordre par rapport au moment du traitement. Le traitement à IC_{90} pendant 72 heures a provoqué une chute de réplicon d'ARN de 1-log_{10}. Une exposition prolongée a provoqué une diminution de 2-log des taux d'ARN du VHC au Jour 15. Dans un réplicon de génotype 1a, les valeurs IC_{50} et IC_{90} pour le bocéprévir étaient respectivement de 900 nM et 1 400 nM.

L'évaluation de différentes associations du bocéprévir et de l'interféron alfa-2b produisant 90 % de suppression de réplicon d'ARN a mis en évidence l'additivité de l'effet ; aucune preuve de synergie ou d'antagonisme n'a été détectée.

Résistance

L'activité du bocéprévir contre le réplicon du VHC de génotype 1a a été réduite (de 2 à 6 fois) par les substitutions suivantes d'acides aminés dans le domaine de la protéase NS3 : V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K et V158I. Une diminution de la sensibilité au bocéprévir de plus de 10 fois a été conférée par les substitutions d'acides aminés R155T et A156S. Les substitutions uniques V551 et D168N n'ont pas diminué la sensibilité au bocéprévir. Les substitutions doubles suivantes d'acides aminés ont conféré une diminution de la sensibilité au bocéprévir de plus de 10 fois : V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N et V36M+R155K.

L'activité du bocéprévir contre le réplicon du VHC de génotype 1b a été réduite (de 2 à 8 fois) par les substitutions suivantes d'acides aminés dans le domaine de la protéase NS3 : V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M et M175L. Une diminution de la sensibilité au bocéprévir de plus de 10 fois a été conférée par les substitutions d'acides aminés A156S/T/V, V170A, R155W+A156G et V36M+R155K. La substitution unique D168V n'a pas diminué la sensibilité au bocéprévir.

Dans une analyse poolée des sujets naïfs de traitement et des sujets en échec à un précédent traitement ayant reçu 4 semaines de peginterféron alfa-2b et ribavirine, suivies du bocéprévir 800 mg trois fois par jour associé à peginterféron alfa-2b et ribavirine dans deux études de phase III, des RAV post-inclusion ont été détectés chez 15 % des sujets. Parmi les sujets traités par le bocéprévir qui n'ont pas obtenu une réponse virologique prolongée (RVP) dont les échantillons ont été analysés, 53 % présentaient des RAV post-inclusion.

Les RAV post- inclusion les plus fréquemment détectés (> 25 % des sujets) chez ces sujets étaient les substitutions d'acides aminés V36M (61 %) et R155K (68 %) chez les sujets infectés par un virus de génotype 1a et T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) et V170A (32 %) chez les sujets infectés par un virus de génotype 1b.

Chez les sujets traités par le bocéprévir, la réponse à l'interféron (définie comme une diminution ≥ 1-log_{10} de la charge virale à la semaine de traitement 4) était associée à la détection de moins de RAV, 6 % de ces sujets présentant des RAV, par rapport à 41 % des sujets ayant une diminution < 1-log_{10} de la charge virale à la semaine de traitement 4 (mauvais répondeurs à l'interféron).

Chez les sujets traités par le bocéprévir n'ayant pas atteint une RVP et dont les échantillons post-inclusion ont été analysés pour détecter des RAV, la réponse à l'interféron était associée à la détection de moins de RAV, 31 % de ces sujets ayant des RAV post- inclusion, par rapport à 69 % des sujets ayant une diminution < 1-log_{10} de la charge virale à la semaine de traitement 4.

Des RAV ont été détectés chez 8 % des patients à l'inclusion par séquençage de population. Globalement, la présence de RAV à l'inclusion n'a pas semblé avoir un lien notable avec la réponse au traitement chez les sujets recevant le bocéprévir en association avec le peginterféron alfa-2b et la ribavirine.

Cependant, parmi les patients mauvais répondeurs à l'interféron alfa-2b/ribavirine pendant la phase d'initiation de 4 semaines, l'efficacité du bocéprévir s'est avérée réduite pour ceux dont les variants V36M, T54S, V55A ou R155K avaient été détectés à l'inclusion. Les sujets présentant ces variants à l'inclusion ainsi qu'une réponse diminuée à peginterféron alfa-2b/ribavirine représentaient environ 1 % des sujets traités par le bocéprévir.

L'analyse des données de suivi des sujets traités par bocéprévir n'ayant pas atteint une RVP a montré que la population du virus de type sauvage augmentait et que la majorité des variants résistants au bocéprévir (RAV) devenait indétectable au cours du temps, après la fin du traitement par bocéprévir. Sur les 314 sujets naïfs et prétraités issus des études de phase 2/3 (P03523, P03659, P05216, et P05101) n'ayant pas atteint une RVP et chez qui des variants résistants au bocéprévir étaient apparus au cours du traitement, 73 % (228/314) ne présentaient plus aucun RAV aux locus associés à une résistance au bocéprévir, détectés par séquençage de population, dans les 3 ans suivant la fin du traitement. Parmi les variants, 91 % des V36M, 98 % des T54A, 71 % des T54S, 78 % des V55A, 76 % des R155K, 92 % des A156S, 96 % des I/V170A, 77 % des R155K+T54S et 95 % des R155K+V36M étaient indétectables par séquençage de population. Le délai médian pour que tous les RAV deviennent indétectables était de 1,11 an.

Parmi les 314 sujets, 230 étaient infectés par le génotype 1a du VHC et 84 étaient infectés par le génotype 1b du VHC. Soixante-dix pour cent (70 %) (162/230) des sujets de génotype 1a ne présentaient plus aucun RAV aux locus associés à une résistance au bocéprévir, détectés par séquençage de population. Le délai médian pour que tous les RAV deviennent indétectables était de 1,17 an pour le génotype 1a. Les délais médians pour que les principaux variants résistants au bocéprévir observés chez les patients du génotype 1a (> 10 %) deviennent indétectables étaient : R155K+V36M, 0,69 an ; V36M, 0,89 an ; R155K+T54S, 1,05 an ; R155K, 1,08 an ; et T54S, 1,14 an. En comparaison, 79 % (66/84) des sujets de génotype 1b ne présentaient plus aucun RAV aux locus associés à une résistance au bocéprévir, détectées par séquençage de population. Le délai médian pour que tous les RAV deviennent indétectables était de 1,04 an pour le génotype 1b. Les délais médians pour que les principaux variants résistants au bocéprévir observés chez les patients de génotype 1b (> 10 %) deviennent indétectables étaient : I/V170A, 0,46 an ; T54A, 0,47 an ; V55A, 0,83 an ; A156S, 0,89 an; et T54S, 1,11 an.

Efficacité

L'efficacité de Victrelis en tant que traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 a été évaluée chez environ 1 500 sujets adultes non préalablement traités (SPRINT-2) ou en échec à un précédent traitement (RESPOND-2) dans des études cliniques de phase III. Dans les deux études, l'ajout de Victrelis au traitement de référence actuel (peginterféron alfa et ribavirine) a significativement augmenté les taux de réponse virologique prolongée (RVP) par rapport au traitement de référence actuel seul. Il est à noter que des analyses rétrospectives corrélant les données entre les deux études pivotales ont conduit à recommander une posologie différente de celle étudiée dans certains sous-groupes de patients.

Patients non préalablement traités

SPRINT-2 (P05216) était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo comparant deux schémas thérapeutiques de Victrelis 800 mg par voie orale trois fois par jour associé à PR [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine en fonction du poids (600-1 400 mg/jour par voie orale divisé en deux prises par jour)] à PR seul chez des sujets adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 avec des taux détectables d'ARN-VHC et non préalablement traités par interféron alfa. Les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 en

deux cohortes (cohorte 1 N=938/Caucasiens et cohorte 2/Afro-américains N=159) et stratifiés par génotype du VHC (1a ou 1b) et par charge virale d'ARN-VHC (≤ 400 000 UI/mL vs. > 400 000 UI/mL) dans l'un des trois bras de traitement suivants :

- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 48 semaines (PR48).
- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivi de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 24 semaines. Les sujets ont ensuite continué avec des schémas différents adaptés en fonction de la cinétique virale à la semaine de traitement (S) 8 (Victrelis-RGT). Le traitement par Victrelis a été limité à 24 semaines pour tous les patients de ce bras.
    - Les sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à S 8 (répondeurs rapides) et qui étaient également négatifs à S 24 ont arrêté le traitement et sont entrés dans la phase de suivi à la visite S 28.
    - Les sujets présentant un taux d'ARN-VHC détectable à S 8 ou toute semaine de traitement ultérieure, mais qui étaient ensuite négatifs à S 24 (répondeurs lents) ont reçu un placebo en aveugle à la visite S 28 et ont continué le traitement par peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 20 semaines supplémentaires, soit une durée de traitement totale de 48 semaines.
- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivi de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 44 semaines (Victrelis-PR48).

Tous les sujets présentant un taux d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 24 ont arrêté le traitement. La Réponse Virologique Prolongée (RVP) au traitement était définie par un taux plasmatique d'ARN-VHC indétectable[1] à la semaine 24 de suivi.

L'ajout de Victrelis à peginterféron alfa-2b et ribavirine a significativement augmenté les taux de RVP par rapport à peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls dans la cohorte combinée cohorte1+cohorte2 (63 % à 66 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 38 % dans le bras contrôle PR48) pour les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (PTE – population totale étudiée) et a diminué la durée de traitement à 28 semaines pour les répondeurs rapides (voir Tableau 4).
Une analyse secondaire des sujets ayant reçu au moins une dose de Victrelis ou de placebo après la phase initiale de 4 semaines avec peginterféron alfa-2b et ribavirine (population en intention de traiter ITT modifiée – mITT) a montré des taux de RVP dans la cohorte combinée de 67 % à 68 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 40 % dans le bras contrôle PR48.

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC étaient mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

Tableau 4
Réponse Virologique Prolongée (RVP)*, Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes†
chez les patients non préalablement traités

Cohortes de l'étude	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Tous les sujets§	n=368	n=366	n=363
RVP‡ % (n/N) IC 95 %	63 (233/368) (58,4 ; 68,2)	66 (242/366) (61,3 ; 71,0)	38 (137/363) (32,8 ; 42,7)
FDT (ARN-VHC indétectable) % (n/N) IC 95 %	71 (261/368) (66,3 ; 75,6)	76 (277/366) (71,3 ; 80,1)	53 (191/363) (47,5 ; 57,8)
Rechute† % (n/N) IC 95 %	9 (24/257) (5,8 ; 12,9)	9 (24/265) (5,6 ; 12,5)	22 (39/176) (16,0 ; 28,3)

* La Population Totale Etudiée (PTE) comprenait tous les sujets randomisés (N=1 097) ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou Victrelis). L'âge moyen des sujets randomisés était de 49,1 ans. La distribution ethnique des sujets était la suivante : 82 % de Caucasiens, 14 % d'Afro-Américains, 2 % d'Asiatiques, 1 % multiethniques, 1 % d'Amérindiens ou de sujets originaires de l'Alaska. La distribution des sujets par sexe était : 60 % d'hommes et 40 % de femmes.

† Le taux de rechute était la proportion de sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un taux d'ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets ayant un taux indétectable à la fin du traitement (FDT) et sans données manquantes à la fin du suivi (FDS).

‡ RVP : définie par un taux d'ARN-VHC plasmatique indétectable[1] à la semaine 24 de suivi (SS24). Si d'autres valeurs du taux d'ARN-VHC étaient disponibles après SS24, la dernière valeur disponible au cours de la période après SS24 était utilisée. Si de telles valeurs n'étaient pas disponibles à SS24 et après, la valeur à la semaine 12 de suivi (SS12) était utilisée. Les taux de RVP avec une approche « donnée manquante=échec » étaient quasiment identiques à ceux du tableau : 37 % pour le Contrôle, 62 % pour Victrelis-RGT et 65 % pour Victrelis-PR48.

§ Le nombre de sujets cirrhotiques est limité (40 sujets ont été traités par Victrelis sur un total de 53 sujets).

La réponse à l'interféron (définie comme une diminution ≥ 1-$\log_{10}$ de la charge virale à S 4) était prédictive de la RVP. Les sujets qui étaient répondeurs à l'interféron à la 4ème semaine de traitement par Victrelis en association avec le peginterféron alfa-2b et la ribavirine ont obtenu des taux de RVP de 79 à 81 %, par rapport à 51 % chez les sujets traités par le traitement de référence. Chez les sujets présentant une diminution de la charge virale < 1-$\log_{10}$ à S 4 (mauvais répondeurs à l'interféron), le traitement par l'association de Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine a entraîné des taux de RVP de 28-38 % respectivement, par rapport à 4 % chez les sujets traités par le traitement de référence.

Réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients recevant un traitement similaire jusqu'à la semaine de traitement 28

Le Tableau 5 présente la réponse virologique prolongée par bras de traitement chez les patients non préalablement traités qui étaient répondeurs rapides et répondeurs lents et qui ont reçu un traitement similaire jusqu'à la semaine de traitement 28. Cinquante-sept pour cent (208/368) des sujets dans le bras Victrelis-RGT et 56 % (204/366) des sujets dans le bras Victrelis-PR48 avaient un ARN-VHC indétectable à S 8 par rapport à 17 % (60/363) dans le bras PR.

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC étaient mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

Tableau 5
Réponse Virologique Prolongée (RVP), Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes chez les patients non préalablement traités (répondeurs rapides et lents)

	Victrelis-RGT	**Victrelis-PR48**	**Estimation de la différence (Victrelis-RGT moins Victrelis-PR48) [IC 95 %]**
Répondeurs rapides (N=323)			
RVP %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1 ; 4,1]
FDT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Rechute %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Répondeurs lents (N=141)			
RVP %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4 ; 6,3]
FDT %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Rechute %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

De façon conservative, compte tenu des données limitées chez les patients naïfs répondeurs lents, il est recommandé de prolonger la durée du traitement en trithérapie à 32 semaines par rapport à la durée testée de 24 semaines, pour une durée totale de traitement de 48 semaines.

Patients co-infectés par le VIH

L'étude P05411 était une étude de phase II randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo comparant Victrelis 800 mg par voie orale trois fois par jour associé à PR [1,5 µg/kg/semaine de peginterféron alfa-2b par voie sous-cutanée et ribavirine à la posologie adaptée en fonction du poids (comprise entre 600 et 1 400 mg/jour par voie orale)] à PR seul chez les sujets co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 1, préalablement non-traités pour leur infection chronique par le VHC. Les sujets étaient traités pendant 4 semaines par PR, puis pendant 44 semaines par Victrelis, ou par placebo, associés à PR. Les sujets suivaient un traitement antirétroviral avec une infection VIH stable (charge virale VIH-1 < 50 copies/mL et taux de CD4 ≥ 200 cellules/µL). La majorité des sujets (87 %, 85/98) prenaient un inhibiteur de protéase du VIH (IP) boosté par le ritonavir associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI). L'atazanavir était le plus commun des IP du VIH pris, suivis, par le lopinavir et le darunavir. Les sujets étaient randomisés selon un ratio 2 :1 et stratifiés selon le stade cirrhose/fibrose et le taux d'ARN-VHC (< 800 000 UI/mL vs ≥ 800 000 UI/mL) à l'inclusion.

Le taux de RVP était de 62,5 % (40/64) chez les sujets traités par Victrelis, associé à PR et de 29,4 % (10/34) chez les sujets traités par PR seul (voir tableau 6).

Pour le nombre limité de sujets co-infectés n'ayant pas atteint une RVP et pour lesquels le séquençage de population était effectué, la prévalence des RAV post-inclusion était plus élevée que celle des sujets mono-infectés de l'étude SPRINT 2.

Tableau 6
Réponse Virologique Prolongée (RVP)*, Fin De Traitement (FDT) et Taux de rechute† du VHC chez les sujets préalablement non-traités et co-infectés par le VIH

	Victrelis-PR48	**PR48**
RVP‡ % (n/N)	62,5 % (40/64)	29,4 % (10/34)
FDT % (n/N)	65,6 % (42/64)	29,4 % (10/34)
Rechute % (n/N)	4,8 % (2/42)	10 % (1/10)

* La Population Totale Etudiée (PTE) comprenait tous les sujets randomisés (N=98) ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou Victrelis). L'âge moyen des sujets randomisés était de 43,6 ans. La répartition ethnique des sujets était la suivante : 82 % de Caucasiens, 18 % de Non- Caucasiens, 14 % d'Afro-Américains, 3 % d'Asiatiques et 1 % de Multiethniques. La distribution par sexe était : 69 % d'hommes et 31 % de femmes. L'étude incluait 5 sujets atteints de cirrhose dont 4 étaient dans le bras Victrelis.

† Le taux de rechute pour le VHC était la proportion de sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un taux d'ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets ayant un taux indétectable à la fin du traitement (FDT) et sans données manquantes à la fin du suivi (FDS).

‡ RVP : définie par un ARN-VHC plasmatique indétectable[1] à la semaine 24 de suivi (SS24). Dernière valeur disponible au cours ou après la semaine 24 de suivi. Si cette valeur n'était pas disponible, elle était remplacée par la valeur à la semaine 12 de suivi (SS12).

Patients en échec à un précédent traitement : précédemment répondeurs partiels et rechuteurs au traitement par interféron et ribavirine

RESPOND-2 (P05101) était une étude randomisée, en groupes parallèles, menée en double aveugle comparant deux schémas thérapeutiques de Victrelis 800 mg par voie orale trois fois par jour associé à PR [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine en fonction du poids (600 à 1 400 mg) par voie orale divisé en deux prises par jour] par rapport à PR seul chez des sujets adultes atteints d'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 avec une réponse à l'interféron démontrée (définie historiquement par une diminution de la charge virale ARN-VHC ≥ 2 $\log_{10}$ à la semaine 12 ou un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement précédent avec un ARN-VHC plasmatique détectable par la suite) et en échec à un traitement antérieur par peginterféron alfa et ribavirine. Les répondeur nuls (tels que définis historiquement comme une diminution de la charge virale ARN-VHC < 2 $\log_{10}$ à la semaine 12 du traitement antérieur) étaient exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:2:2 et stratifiés d'après la réponse à leur précédent traitement qualifiant (rechuteurs vs. répondeurs partiels) et par sous-type de VHC (1a vs. 1b) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 48 semaines (PR48).
- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivies de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 32 semaines. Les sujets ont ensuite continué avec des schémas thérapeutiques différents adaptés en fonction de la cinétique virale à S 8 (Victrelis-RGT). Le traitement par Victrelis a été limité à 32 semaines pour tous les patients de ce bras.
    - Les sujets présentant un ARN-VHC indétectable à S 8 (répondeurs rapides) et S 12 ont terminé le traitement à la visite S 36.
    - Les sujets présentant un ARN-VHC détectable à S 8 mais ensuite indétectable à S 12 (répondeurs lents) ont reçu en aveugle un placebo à la visite S 36 et ont continué le traitement par peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 12 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC étaient mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivies de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 44 semaines (Victrelis-PR48).

Tous les sujets présentant un taux d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 12 ont arrêté le traitement. La Réponse Virologique Prolongée (RVP) au traitement était définie comme un taux plasmatique d'ARN-VHC indétectable[1] à SS24.

L'ajout de Victrelis au traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine a significativement augmenté les taux de RVP par rapport au traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls (59 % à 66 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 21 % dans le bras contrôle PR48) pour les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (PTE – population totale étudiée) et a diminué la durée de traitement à 36 semaines pour de nombreux sujets en échec à un traitement antérieur (voir Tableau 7). Une analyse secondaire des sujets ayant reçu au moins une dose de Victrelis ou de placebo après la phase initiale de 4 semaines avec peginterféron alfa-2b et ribavirine (population en ITT modifiée – mITT) a montré des taux de RVP de 61 % à 67 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 22 % dans le bras contrôle PR48.

L'obtention d'une RVP était associée à la réponse des sujets au traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine, que celle-ci soit définie par la classification de la réponse au traitement antérieur ou par une diminution de l'ARN-VHC à S 4 (voir Tableau 7). La réponse à S 4 était un facteur plus prédictif de la RVP que la réponse au traitement antérieur et a permis de déterminer la réponse à l'interféron des sujets sous traitement.

Tableau 7
Réponse Virologique Prolongée (RVP)*, Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes**
chez les patients en échec à un traitement antérieur

			Victrelis-RGT (N=162)	**Victrelis-PR48 (N=161)**	**PR48 (N=80)**
Tous les sujets§		RVP‡‡ % (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)
		FDT % (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)
		Rechute** % (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)
Réponse au traitement précédent	**Répondeurs partiels antérieurs*** **	RVP‡‡ % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		FDT % (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Rechute** % (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Rechuteurs antérieurs†	RVP‡‡ % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		FDT % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Rechute** % (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC étaient mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

			Victrelis-RGT (N=162)	Victrelis-PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Réponse à la phase initiale‡ (diminution de la charge virale)	**Diminution < 1-log$_{10}$**	RVP‡‡ % (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		FDT % (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Rechute** % (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	Diminution ≥ 1-log$_{10}$	RVP‡‡ % (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		FDT % (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Rechute** % (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* La Population Totale Etudiée (PTE) comprenait tous les sujets randomisés (N=403) ayant reçu au moins une dose d'un des médicaments de l'étude (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou Victrelis). L'âge moyen des sujets randomisés était de 52,7 ans. La distribution ethnique des sujets était la suivante : 85 % de Caucasiens, 12 % d'Afro-américains, 1 % d'Asiatiques, < 1 % multiethnique, < 1 % d'originaires d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique. La distribution des sujets par sexe était : 67 % d'hommes et 33 % de femmes.

** Le taux de rechute était la proportion de sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un taux d'ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets ayant un taux indétectable à la fin du traitement (FDT) et sans données manquantes à la fin du suivi (FDS).

*** Répondeur partiel antérieur = sujet n'ayant pas obtenu une RVP après au moins 12 semaines d'un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine mais ayant montré une réduction $\geq 2 \log_{10}$ de l'ARN-VHC à la semaine 12 et ayant un ARN-VHC détectable à la fin du traitement (FDT).

† Rechuteur à un traitement antérieur = sujet n'ayant pas obtenu une RVP après au moins 12 semaines d'un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine mais ayant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement.

‡ Il manquait l'évaluation de S 4 (ARN-VHC) pour 11 sujets qui n'ont pas été inclus dans les résultats de réponse à la phase initiale.

‡‡ RVP : définie par un taux d'ARN-VHC plasmatique indétectable[1] à la semaine 24 de suivi (SS24). Si d'autres valeurs du taux d'ARN-VHC étaient disponibles après SS24, la dernière valeur disponible au cours de la période après SS24 était utilisée. Si de telles valeurs n'étaient pas disponibles à SS24 et après, la valeur à SS12 était utilisée. Les taux de RVP avec l'approche « donnée manquante=échec » étaient : 17/80 [21,3 %] pour PR48, 94/162 [58,0 %] pour Victrelis-RGT, et 106/161 [65,8 %] pour Victrelis-PR48.

§ Le nombre de sujets cirrhotiques est limité (39 sujets ont été traités par Victrelis sur un total de 49 sujets)

<u>Réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients recevant un traitement similaire jusqu'à la semaine 36</u>

Le Tableau 8 présente la réponse virologique prolongée par bras de traitement chez les patients en échec à un traitement précédent répondeurs rapides (ARN-VHC indétectable à S 8) et répondeurs lents (ARN-VHC détectable à S 8 puis indétectable) et qui ont reçu un traitement similaire jusqu'à la semaine 36.

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC étaient mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

Tableau 8
Réponse Virologique Prolongée (RVP), Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes** chez les patients en échec à un traitement précédent (répondeurs rapides et lents)

	Victrelis-RGT	**Victrelis-PR48**	**Estimation de la différence (Victrelis-RGT moins Victrelis-PR48) [IC 95 %]**
Répondeurs rapides (N=144)			
RVP %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8 ; -0,3]
FDT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Rechute %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Répondeurs lents (N=75)			
RVP %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7 ; 26,7]
FDT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Rechute %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

De façon conservative, compte tenu des données limitées chez les patients ayant déjà été traités répondeurs rapides, il est recommandé de prolonger à 48 semaines la durée totale du traitement par rapport à la durée totale testée de 36 semaines (RGT testée), avec une phase de consolidation de 12 semaines par peginterféron alfa et ribavirine après la fin de la trithérapie à la semaine 36.

Une étude avec le peginterféron alfa-2a dans le traitement de patients prétraités a donné des résultats d'efficacité similaires à l'étude P05101 (voir également rubrique 4.4).

Patients en échec à un précédent traitement : précédemment répondeurs nuls, répondeurs partiels et rechuteurs au traitement par interféron et ribavirine

PROVIDE (P05514) était une étude menée en ouvert, en un seul bras avec Victrelis 800 mg par voie orale en trois prises par jour associé à PR [1,5 µg/kg/semaine de peginterféron alfa-2b en sous-cutanée et ribavirine en fonction du poids (600 – 1400 mg) par voie orale divisé en deux prises par jour] chez les sujets adultes atteints d'hépatite C chronique (VHC) de génotype 1 qui n'ont pas atteint la RVP alors qu'ils étaient dans le bras contrôle PR des précédentes études de phase 2 et 3 de traitement combiné avec Victrelis. Les sujets qui ont été inclus dans l'étude PROVIDE dans les 2 semaines après la dernière dose de PR de l'étude précédente, ont reçu Victrelis 800 mg en trois prises par jour + PR pendant 44 semaines. Les sujets qui n'ont pu être inclus dans l'étude dans les 2 semaines ont reçu PR pendant 4 semaines suivies de Victrelis 800 mg en trois prises par jour + PR pendant 44 semaines.

Les sujets incluaient 62 % (104/168) de sujets infectés par un VHC de génotype 1a et 38 % (63/168) de sujets infectés par un VHC de génotype 1b. Dix pour cent de sujets (17/168) présentaient une cirrhose, parmi lesquels 3 (6 %) étaient précédemment des répondeurs nuls, 2 (7 %) précédemment des rechuteurs et 12 (14 %) précédemment des répondeurs partiels.

Les taux de RVP pour les sujets ayant reçu au moins une dose de l'un des médicaments de l'étude (population en intention de traiter) sont présentés dans le Tableau 9. Les taux de RVP pour ceux ayant reçu au moins une dose de Victrelis (c'est-à-dire dans la population excluant les patients ayant interrompu leur traitement pendant la phase initiale de traitement par PR) sont de 41 % pour les répondeurs nuls, 67 % pour les répondeurs partiels et 96 % pour les rechuteurs.

Tableau 9
Réponse Virologique Prolongée (RVP)*, Fin de Traitement (FDT) et Taux de Rechute** pour les sujets en échec à un précédent traitement

	Répondeurs nuls* dans l'étude parente (52)**	**Répondeurs partiels**** dans l'étude parente (85)**	**Rechuteurs† dans l'étude parente (29)**	**Tous les sujets (168)**
RVP§ % (n/N)	38 % (20/52)	67 % (57/85)	93 % (27/29)	63 % (106/168)
FDT % (n/N)	44 % (23/52)	82 % (70/85)	97 % (28/29)	73 % (123/168)
Rechute** % (n/N)	13 % (3/23)	15 % (10/67)	0 % (0/27)	11 % (13/119)

* La population en intention de traiter (ITT) se compose de tous les sujets (N=168) qui ont reçu au moins une dose de l'un des médicaments de l'étude (peginterféron alfa-2b, ribavirine, ou Victrelis). La répartition ethnique des sujets était la suivante : 84 % de blancs, 13 % de noirs, 2 % d'asiatiques et 1 % d'autres. La répartition des sujets par sexe était : 67 % d'hommes et 33 % de femmes.
** Le taux de rechute était la proportion de sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un taux d'ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets ayant un taux indétectable à la fin du traitement (FDT) et sans données manquantes à la fin du suivi (FDS).
*** Répondeur nul : sujet ayant montré une diminution de l'ARN-VHC inférieur à 2 $\log_{10}$ à la semaine 12 de traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine.
**** Répondeur partiel : sujet n'ayant pas obtenu une RVP après au moins 12 semaines d'un précédent traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine mais ayant montré une diminution de l'ARN-VHC $\geq$ 2 $\log_{10}$ à la semaine 12 et ayant un ARN-VHC détectable à la fin du traitement (FDT).
† Rechuteur : sujet n'ayant pas obtenu une RVP après au moins 12 semaines d'un précédent traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine mais ayant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement.
§ RVP : définie par un ARN-VHC plasmatique indétectable[1] à la semaine 24 de suivi (SS24). Si d'autres valeurs de l'ARN-VHC étaient disponibles après SS24, la dernière valeur disponible au cours de la période après SS24 était utilisée. Si de telles valeurs n'étaient pas disponibles à SS24 et après, la valeur à la semaine 12 de suivi était utilisée.

Données d'efficacité à long terme

Une étude de suivi sur 3 ans menée chez des sujets ayant atteint une RVP avec un traitement comportant Victrelis a montré que plus de 99 % (693/696) des patients ont maintenu leur RVP (absence de rechute) tout au long de la période de suivi disponible (durée médiane de 3,4 ans).

Analyse exploratoire de pharmacogénomique de l'IL28B dans les études de phase 3 de Victrelis

Le variant génétique situé à proximité du gène codant pour l'interféron-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, changement de C en T) a été déterminé comme étant un facteur prédictif important de la réponse à peginterféron alfa-2b/ribavirine. *IL28B* rs12979860 a été génotypé chez 653 des 1 048 (62 %) sujets de SPRINT-2 (non préalablement traités) et chez 259 des 394 (66 %) sujets de RESPOND-2 (en échec à un précédent traitement) [voir rubrique 5.1 pour la description des études cliniques]. Les résultats de cette analyse rétrospective en sous-groupes doivent être considérés avec précaution étant donné l'échantillon réduit par rapport à la population totale et des différences entre cette sous-population et la population totale de l'étude.

L'étendue du gain apporté par le bocéprévir en plus de la bithérapie chez les patients C/C est fonction de la probabilité d'atteindre une RVP avec la bithérapie seule. Chez les patients C/C recevant la

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC ont été mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

trithérapie, 89 % des naïfs de traitement avaient un ARN-VHC indétectable à S 8 et étaient éligibles pour une durée de traitement plus courte par rapport à 52 % des naïfs non C/C.

Tableau 10
Taux de Réponse Virologique Prolongée (RVP) selon le génotype *IL28B* rs12979860

Etude clinique	**Génotype *IL28B* *rs12979860***	**PR48* RVP, % (n/N)**	**Victrelis-RGT* RVP, % (n/N)**	**Victrelis-PR48* RVP, % (n/N)**
SPRINT-2 (Sujets non préalablement traités)	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 (Sujets en échec à un traitement précédent)	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)

* Veuillez-vous reporter aux descriptions des études cliniques pour chaque bras à la rubrique 5.1.

La question de savoir si une réponse virologique rapide durant le traitement et/ou un génotype IL28B peuvent permettre d'identifier de façon fiable les patients qui ne tireraient pas de bénéfice significatif (taux de RVP supérieurs ou durée de traitement raccourcie) d'un traitement par le bocéprévir en supplément de la bithérapie, est actuellement en cours d'investigation.

Réduction de la dose de ribavirine comparée à l'utilisation de l'érythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie chez les patients non préalablement traités

L'étude (P06086) était une étude randomisée, qui a été menée en ouvert, en groupe parallèles pour comparer deux stratégies de prise en charge de l'anémie (utilisation de l'érythropoïétine comparée à la réduction de la dose de ribavirine) chez 687 patients dont 60 cirrhotiques, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique de génotype 1 et devenus anémiques durant le traitement par Victrelis 800 mg par voie orale trois fois par jour en association avec PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/semaine en sous-cutané et ribavirine en fonction du poids (600 – 1 400 mg) par voie orale, en deux prises par jour].

Si le taux d'hémoglobine sérique continuait de diminuer à une valeur ≤ 8,5 g/dL, les sujets pouvaient recevoir des interventions supplémentaires pour la prise en charge de leur anémie, comprenant l'utilisation d'érythropoïétine ou la réduction de la dose de ribavirine.

Les taux de RVP chez les patients randomisés pour recevoir la réduction de la dose de ribavirine ou randomisés pour recevoir l'érythropoïétine étaient comparables.

Tableau 11
Taux de Réponse Virologique Prolongée (RVP)*et Taux de rechute[†] pour la réduction de la dose de ribavirine comparé à l'érythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie chez les patients non préalablement traités

	Sujets randomisés pour recevoir la réduction de la dose de ribavirine (N=249)	Sujets randomisés pour recevoir l'érythropoïétine (N=251)
RVP[‡] % (n/N)	71,5 % (178/249)	70,9 % (178/251)
Rechute % (n/N)	9,7 % (19/196)	9,6 % (19/197)

* La Population Totale Etudiée (PTE) était constituée de tous les sujets devenus anémiques (hémoglobine sérique approximativement ≤ 10 g/dL pendant la période de traitement) et randomisés pour recevoir soit une réduction de la dose de ribavirine, soit l'érythropoïétine (N=500). L'âge moyen des sujets randomisés était de 49 ans. La distribution raciale des sujets était, comme suit :

77 % blancs, 19 % noirs, et 4 % autres. La répartition des sujets par sexe était 37 % d'hommes et 63 % de femmes.

† Le taux de rechute était la proportion de sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un taux d'ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets ayant un taux indétectable à la fin du traitement (FDT) et sans données manquantes à la fin du suivi (FDS).

‡ RVP : définie par un ARN-VHC plasmatique indétectable[1] à la semaine 24 de suivi (SS24). Si d'autres valeurs de l'ARN-VHC étaient disponibles après SS24, la dernière valeur disponible au cours de la période après SS24 était utilisée. Si de telles valeurs n'étaient pas disponibles à SS24 et après, la valeur à la semaine 12 de suivi était utilisée. Les taux de RVP avec une approche « donnée manquante=échec » étaient similaires à ceux du tableau : 69,9 % (174/249) pour les sujets randomisés pour recevoir la réduction de la dose de ribavirine ; 68,5 % (172/251) pour les sujets randomisés pour recevoir l'érythropoïétine.

Pour 77 sujets, la prise en charge de l'anémie a nécessité 5 paliers ou plus de réduction de la dose de ribavirine. Pour la plupart de ces sujets (n=54), la plus faible dose de ribavirine reçue pendant au moins 14 jours était ≥ 600 mg/jour. Un nombre limité de sujets (n=12) a reçu une dose de ribavirine ≤ 200 mg/jour pendant au moins 14 jours.

Le taux d'arrêt du traitement en raison d'anémie était de 2 % (5/249) chez les sujets randomisés pour recevoir la réduction de la dose de ribavirine et de 2 % (6/251) chez les sujets randomisés pour recevoir l'érythropoïétine. Le taux de transfusion était de 4 % (10/249) chez les sujets randomisés pour recevoir la réduction de la dose de ribavirine et de 2 % (5/251) chez les sujets randomisés pour recevoir l'érythropoïétine.

L'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse a été associée à un risque accru d'événements thrombo-emboliques, y compris embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral et thrombose veineuse profonde.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Victrelis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une hépatite C chronique virale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bocéprévir a été absorbé après administration orale avec un T_{max} médian de 2 heures. L'ASC à l'état d'équilibre, C_{max} et C_{min} ont augmenté de manière moindre que proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient sensiblement à 800 mg et 1 200 mg, ce qui suggère une absorption diminuée à des doses plus élevées. L'accumulation est minime et l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint au bout d'environ 1 jour à raison d'une administration trois fois par jour.

Chez les sujets sains ayant reçu uniquement 800 mg trois fois par jour, l'exposition au bocéprévir a été caractérisée par une ASC(τ) de 6 147 ng.h/mL, C_{max} de 1 913 ng/mL, et C_{min} de 90 ng/mL. Les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les sujets sains et les sujets infectés par le VHC.

La biodisponibilité absolue de Victrelis n'a pas été étudiée.

[1] Dans les études cliniques, les taux plasmatiques d'ARN-VHC ont été mesurés à l'aide du test Roche COBAS Taqman dont la limite de détection est de 9,3 UI/mL et la limite de quantification de 25 UI/mL.

Effets de la nourriture sur l'absorption orale

Victrelis doit être administré avec de la nourriture. La nourriture a augmenté l'exposition au bocéprévir jusqu'à 60 % à la posologie de 800 mg trois fois par jour lorsqu'il était administré avec un repas, par rapport à l'état à jeun. La biodisponibilité du bocéprévir ne dépend pas du type de repas (par ex. riche en graisses vs. pauvre en graisses) ou qu'il soit pris 5 minutes avant de manger, pendant le repas ou immédiatement après la fin du repas.

Distribution

Le bocéprévir a un volume de distribution apparent moyen (Vd/F) d'approximativement 772 l à l'état d'équilibre. La fixation aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 75 % après une dose unique de Victrelis 800 mg. Le bocéprévir est administré sous forme d'un mélange approximativement égal de deux diastéréoisomères qui s'interconvertissent rapidement dans le plasma. A l'état d'équilibre, le ratio d'exposition pour les deux diastéréoisomères est approximativement de 2/1, le diastéréoisomère prédominant étant pharmacologiquement actif.

Biotransformation

Les études *in vitro* montrent que le bocéprévir est principalement métabolisé par la voie médiée par l'aldo-kéto-réductase (AKR) en métabolites kéto-réduits inactifs contre le VHC. Après une dose orale unique de 800 mg de ^{14}C-bocéprévir, les métabolites circulant les plus abondants étaient un mélange diastéréoisomérique de métabolites kéto-réduits avec une exposition moyenne environ 4-fois supérieure à celle du bocéprévir. Le bocéprévir subit également, dans une moindre mesure, un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4/5.

Elimination

Le bocéprévir est éliminé avec une demi-vie plasmatique moyenne (t½) d'environ 3,4 heures. Le bocéprévir a une clairance corporelle totale moyenne (Cl/F) d'environ 161 l/h. Après une dose orale unique de 800 mg de ^{14}C-bocéprévir, environ 79 % et 9 % de la dose sont excrétés dans les selles et les urines respectivement, approximativement 8 % et 3 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de bocéprévir dans les selles et les urines. Les données indiquent que le bocéprévir est éliminé principalement par le foie.

Populations particulières

Insuffisance hépatique
Dans une étude sur des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique chronique stable (légère, modérée et sévère), aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée et aucun ajustement posologique n'est recommandé. Pour plus d'informations sur l'utilisation de Victrelis chez les patients ayant une maladie hépatique avancée, voir rubrique 4.4.

Insuffisance rénale
Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) et les sujets sains. Le bocéprévir n'est pas éliminé par dialyse. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients et chez les patients présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale.

Sexe
Dans les études de phase III, aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes.

Ethnie
L'analyse pharmacocinétique de population de Victrelis a indiqué que l'origine ethnique n'avait aucun effet apparent sur l'exposition.

Age
L'analyse pharmacocinétique de population de Victrelis a indiqué que l'âge n'avait aucun effet apparent sur l'exposition.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude *in vitro* sur fibres de Purkinje de chien, le bocéprévir a prolongé la durée du potentiel d'action, effet d'autant plus marqué que la fréquence de stimulation était basse ; la pertinence clinique reste incertaine.

Dans les études de toxicité à doses répétées, le bocéprévir induisait une dégénérescence testiculaire chez le rat à des niveaux d'exposition systémique inférieurs à ceux mesurés chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée. Ceci n'était pas observé chez la souris ou le singe.

Le bocéprévir n'était pas génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, incluant un test de mutation bactérienne, un test sur lymphocytes périphériques humains et un test de micronoyau chez la souris.

Les études de cancérogénicité sur 2 ans n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène. Cependant, une augmentation, non statistiquement significative, de l'incidence des adénomes hépatocellulaires était observée chez la souris à des expositions systémiques 5,7-fois supérieures à celles mesurées chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée. Aucun carcinome ou adénome n'a été observé chez le rat. Il est considéré que les tumeurs hépatocellulaires sont dues à une induction enzymatique, et ne sont donc pas pertinentes pour l'Homme.

Le bocéprévir et/ou les produits dérivés du médicament sont excrétés dans le lait des rats femelles allaitantes. L'exposition du nourrisson allaité au bocéprévir est estimée à moins de 1 % de la dose.

Chez le rat femelle, le bocéprévir a induit des effets réversibles sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce à une exposition 1,2 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose thérapeutique recommandée. Une diminution de la fertilité a également été observée chez les rats mâles, cet effet étant très probablement lié à une dégénérescence testiculaire (aucune dégénérescence testiculaire n'a été observée chez la souris ou le singe). Le bocéprévir était dépourvu de potentiel embryotoxique ou tératogène chez le rat et le lapin à doses maternotoxiques.

Les données obtenues chez les jeunes rats suggèrent que le profil pharmacocinétique du bocéprévir peut être différent du rat adulte, probablement en raison de l'immaturité de certaines voies métaboliques. Aucune donnée sur l'exposition clinique en pédiatrie n'est disponible (voir rubrique 4.2).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<u>Contenu de la gélule</u> :

Laurilsulfate de sodium
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Amidon prégélatinisé

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre rouge contenant :

Gomme laque
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservation par le pharmacien
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conservation par le patient
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à la date de péremption.

OU
- A conserver en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période ne dépassant pas 3 mois, jusqu'à la date de péremption. Après cette période, le produit doit être jeté.

A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées incolores en polychlorotrifluoroéthylène/PVC/aluminium contenant 4 gélules par alvéole. Chaque alvéole est fermée par un opercule pelable thermosoudé selon une configuration de 3 alvéoles par plaquette thermoformée.
Présentations : boîte de 84 gélules et conditionnement multiple contenant 336 (4 étuis de 84) gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 juillet 2011
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

ANNEXE II

A. FABRIQUANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRIQUANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser Victrelis reçoivent un kit d'éducation des professionnels de santé, contenant les éléments suivants lors de son lancement :

- Le Matériel d'Education à destination des Médecins (MEM)
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (complet)
- La Notice d'information patient

Le MEM devra contenir les éléments clés suivants :

- Informations détaillées sur le risque de troubles hématologiques (anémie notamment) associé à Victrelis, avec description factuelle des troubles hématologiques en termes de fréquence, temps d'apparition et symptômes cliniques associés.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur avec Cadre Bleu

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Victrelis 200 mg gélules
bocéprévir

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 200 mg de bocéprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 336 (4 conditionnements de 84) gélules
84 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas perforer la plaquette thermoformée.
Prendre avec de la nourriture.
Prendre 3 fois par jour ; matin, après-midi et soir.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conservation par le pharmacien
A conserver au réfrigérateur.

Conservation par le patient
- A conserver au réfrigérateur jusqu'à la date de péremption.

OU
- A conserver en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période ne dépassant pas 3 mois, jusqu'à la date de péremption.

A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Victrelis

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui intérieur sans Cadre Bleu

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Victrelis 200 mg gélules
bocéprévir

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIFS(S)

Chaque gélule contient 200 mg de bocéprévir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 gélules. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas perforer la plaquette thermoformée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

- A conserver au réfrigérateur jusqu'à la date de péremption.

OU

- A conserver en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période ne dépassant pas 3 mois, jusqu'à la date de péremption.

A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/704/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Victrelis

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Victrelis 200 mg gélules
bocéprévir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ouvrez ici

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Victrelis 200 mg gélules
bocéprévir

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Victrelis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Victrelis
3. Comment prendre Victrelis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Victrelis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Victrelis et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Victrelis
Victrelis contient la substance active bocéprévir qui aide à lutter contre l'infection par le virus de l'hépatite C en stoppant la multiplication du virus.
Victrelis doit toujours être utilisé en association à deux autres médicaments. Il s'agit du peginterféron alfa et de la ribavirine. Victrelis ne doit pas être utilisé seul.

Dans quel cas Victrelis est-il utilisé
Victrelis, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est utilisé pour l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (également appelée infection par le VHC) chez les adultes. Victrelis peut être utilisé chez les adultes qui n'ont jamais été traités contre l'infection par le VHC ou qui ont déjà utilisé des médicaments appelés « interférons » et « interférons pégylés ».

Comment fonctionne Victrelis
Victrelis inhibe la réplication du virus et contribue ainsi à diminuer la quantité de virus de l'hépatite C dans votre organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Victrelis ?

Ne prenez jamais Victrelis en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine
- si vous êtes **allergique** au bocéprévir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes **enceinte**
- si vous avez ce que l'on appelle une « hépatite auto-immune »
- si vous prenez : bépridil, pimozide, midazolam par voie orale, triazolam par voie orale, simvastatine, lovastatine, alfuzosine, silodosine, dérivés de l'ergot de seigle (comme dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine ou méthylergonovine), luméfantrine, halofantrine, quétiapine ou inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Ne prenez pas Victrelis si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Victrelis.
Rappel : Veuillez également lire la rubrique « Ne prenez jamais... » des notices de peginterféron alfa et de la ribavirine avant de commencer à prendre Victrelis.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Victrelis :
- si vous avez déjà eu des problèmes sanguins tels que **l'anémie** (quand vous manquez de globules rouges sains, qui transportent l'oxygène dans le corps)
- si vous avez déjà eu des problèmes sanguins tels que la neutropénie (déficit d'un type de globules blancs). La neutropénie affecte la capacité du corps humain à combattre les infections
- si vous avez déjà eu des problèmes sanguins tels qu'une pancytopénie (combinaison d'un nombre faible de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs)
- si vous avez une insuffisance hépatique
- si vous avez un autre problème **hépatique** en plus de l'hépatite C chronique
- si vous avez le **VIH** (virus de l'immunodéficience humaine) ou avez déjà eu tout autre problème lié au système immunitaire
- si vous avez été transplanté
- si vous avez une hépatite C autre que génotype 1
- si vous êtes un patient qui a précédemment échoué à un traitement avec un inhibiteur de protéase du VHC
- si vous ou quelqu'un de votre famille avez un rythme cardiaque irrégulier, en particulier une irrégularité appelée « allongement du QT »
- si vous avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou en cas de doute), demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Victrelis.

Des réactions allergiques graves ont été rapportées lors du traitement par Victrelis en association avec la ribavirine et le peginterféron alpha. Veuillez-vous reporter à la rubrique « Effets indésirables éventuels » pour plus d'information.

Analyses
Votre médecin vous fera des analyses de sang régulièrement. Ces analyses de sang sont pratiquées pour plusieurs raisons :
- pour que votre médecin sache si le traitement fonctionne sur vous
- pour aider votre médecin à décider combien de temps durera votre traitement par Victrelis
- pour vérifier les effets indésirables.

Autres médicaments et Victrelis
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament.
Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

En particulier, ne prenez pas Victrelis si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- alfuzosine et silodosine – utilisées pour traiter les symptômes d'une augmentation du volume de la prostate
- bépridil – utilisé pour les troubles cardiaques
- pimozide – utilisé pour les troubles mentaux
- midazolam par voie orale ou triazolam par voie orale – sédatif, administré par voie orale
- statines – simvastatine ou lovastatine
- médicaments issus de l'ergot de seigle, tels que dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine ou méthylergonovine – utilisés pour la migraine et les maux de tête à répétition
- luméfantrine et halofantrine – médicaments antipaludéens

- quétiapine – utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs
- inhibiteurs de la tyrosine kinase – utilisés comme médicaments anticancéreux

Ne prenez pas Victrelis si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Victrelis.

De plus, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- médicaments contraceptifs - drospirénone
- médicaments inducteurs du CYP3A4 (tels que antibiotiques - rifampicine et anticonvulsifs - carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne)
- médicaments antiarythmiques – amiodarone, quinidine,
- médicament antiparasitaire – pentamidine
- certains neuroleptiques
- médicaments antifongiques – kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH – efavirenz, étravirine
- inhibiteurs de protéase du VIH – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- sédatifs par voie intraveineuse – benzodiazépines (par ex., alprazolam, midazolam, triazolam)
- immunosuppresseurs – tacrolimus, sirolimus, ciclosporine
- statines suivantes – atorvastatine ou pravastatine
- méthadone
- traitement hormonal substitutif - médicaments à base d'œstrogènes
- médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle – inhibiteurs des canaux calciques (par exemple, amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, nisoldipine, vérapamil)
- médicament utilisé pour traiter les symptômes d'une augmentation du volume de la prostate – doxazosine et tamsulosine.

Grossesse et allaitement
Une grossesse doit être évitée du fait de l'utilisation concomitante de la ribavirine avec Victrelis. La ribavirine peut entraîner de graves malformations pour un bébé à naître. Par conséquent, vous et votre partenaire devez prendre des **précautions spéciales** lors des rapports sexuels s'il existe un risque de survenue d'une grossesse.

- si vous êtes une **femme** en âge de procréer prenant de la ribavirine :
Vous devez obtenir un test de grossesse négatif avant de débuter le traitement, tous les mois pendant la durée du traitement par ribavirine et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.
- si vous êtes un **homme** prenant de la ribavirine :
Vous ne devez pas avoir des rapports sexuels avec une femme enceinte **sans utiliser de préservatif**. Cela permettra de diminuer l'exposition à la ribavirine de l'organisme de votre partenaire. Si votre partenaire féminine n'est pas enceinte mais est en âge de procréer, elle devra effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous ou votre partenaire féminine devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement par ribavirine et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous devez en discuter avec votre médecin.

Il est possible que le bocéprévir soit excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin vous recommandera d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter Victrelis pendant l'allaitement.

Rappel : Veuillez également lire la rubrique « Grossesse et allaitement » des notices de peginterféron alfa et de la ribavirine avant de commencer à prendre Victrelis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Victrelis n'affecte pas votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Cependant, l'association du traitement par Victrelis, peginterféron alfa et ribavirine peut provoquer une sensation de fatigue, des évanouissements, une sensation d'étourdissement, des modifications de pression artérielle, une confusion ou des difficultés à voir correctement. Si cela se produit, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Victrelis contient du lactose
Victrelis contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a dit que vous ne tolériez pas ou ne digériez pas certains sucres (si vous avez une intolérance à certains sucres), par exemple un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Victrelis ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Quelle dose prendre
La dose recommandée de Victrelis est de 4 gélules trois fois par jour (soit un total de 12 gélules par jour). Prenez les gélules matin, après-midi et soir avec un repas ou un en-cas léger. La prise sans nourriture peut sérieusement compromettre votre chance de réussite au traitement.

Comment prendre ce médicament
- Soulevez l'opercule pour retirer la gélule. Ne perforez pas la plaquette thermoformée pour en faire sortir la gélule car pousser la gélule à travers la plaquette thermoformée pourrait endommager la gélule.
- Prenez ce médicament par voie orale.
- Ce médicament doit être pris avec un repas ou un en-cas léger.

- Victrelis est toujours pris en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine.
- La durée d'administration de ces médicaments dépendra de votre réponse au traitement et du plan de traitement.

Rappel : Veuillez également lire les « Effets indésirables éventuels » des notices du peginterféron alfa et de la ribavirine avant de commencer à prendre Victrelis.

Si vous avez pris plus de Victrelis que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de Victrelis que vous n'auriez dû, parlez-en à un médecin ou allez immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Victrelis
- Si vous oubliez de prendre une dose et que la prochaine dose doit être prise dans plus de 2 heures, prenez la dose oubliée avec de la nourriture. Continuez ensuite à prendre vos gélules comme d'habitude.
- Toutefois, si la prochaine dose est prévue dans moins de 2 heures, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez des questions sur la façon de procéder, demandez conseil à votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Victrelis
N'arrêtez pas de prendre Victrelis sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien car votre traitement peut ne pas fonctionner.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :
Arrêtez de prendre Victrelis et consultez un médecin immédiatement si vous constatez l'un des effets secondaires graves suivants. Il se peut qu'un traitement médical d'urgence soit nécessaire :

- difficultés à respirer ou à avaler, sifflements respiratoires, urticaire, démangeaisons, gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge - ce sont les signes d'une réaction allergique.

Les autres effets secondaires incluent :
Très fréquent (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

Général : mal de tête ; frissons, fièvre ; mal au cœur (nausées) ; symptômes pseudo-grippaux, étourdissements ; perte d'énergie ; incapacité à dormir ; manque d'appétit, perte de poids ; souffle court
Bouche, nez ou gorge : toux ; bouche sèche ; goût étrange
Peau et cheveux : peau sèche, démangeaisons, éruption cutanée ; perte de cheveux ou cheveux plus fins
Articulations et muscles : faiblesse inhabituelle ; douleurs et gonflement des articulations ; douleurs musculaires non dues à l'exercice physique
Estomac et intestins : diarrhée ; vomissements
Maladie mentale : sensation d'anxiété, sensation de profonde tristesse ou d'être sans valeur (dépression) ; sensation d'irritabilité, de tension et d'agitation
Sang : faible nombre de globules rouges (anémie), chute du nombre de globules rouges - les signes peuvent inclure : fatigue, maux de tête, essoufflement à l'effort ; faible taux de neutrophiles (neutropénie), faible nombre de globules blancs - les signes peuvent inclure une plus grande sensibilité aux infections que d'habitude - notamment fièvre, frissons intenses, mal de gorge ou ulcérations de la bouche

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 10)

Général : tremblements ; évanouissement ; difficultés à respirer ; soif ; trouble du sommeil ; maux de tête pulsatiles ; sensation de mal être général ; sensation de tête qui tourne
Yeux ou oreilles : yeux secs ; tintements d'oreille ; modifications de la vision
Bouche, nez ou gorge : douleurs dans la bouche, sensibilité dentaire ; douleur quand on avale ; saignement de nez, nez bouché ; modification de l'odorat ; plaies gonflées et douloureuses dans la bouche ; soif intense avec bouche ou peau sèche ; gonflement de la thyroïde, du cou ou du larynx ; hypoactivité de la glande thyroïde ; plaies ou gonflement dans la bouche, sensation de brûlure de la langue ; sensation de tension ou de congestion du nez, des joues et derrière les yeux, parfois accompagnée de douleurs lancinantes, de fièvre ou de nez bouché (sinusite)
Peau et cheveux : bouton de fièvre, picotements ou engourdissement de la peau ; sensation diminuée du toucher ; éruption cutanée, éruption de plaques, rougeurs ; gonflement et rougeurs cutanés parfois accompagnés de cloques purulentes ; peau chaude, sensible et rouge, parfois accompagnée de fièvre et frissons ; transpiration accrue ; maladie cutanée avec rougeurs en plaques, souvent avec squames argentés
Articulations et muscles : spasmes musculaires ; fatigue, faiblesse musculaire, sensation de froid ; douleurs dans le dos, douleur dans le cou, douleur dans les bras ou les jambes
Estomac et intestin : douleurs à l'estomac et dans la partie supérieure droite de l'estomac ou du dos ; sensation de brûlure d'estomac, estomac dérangé ; ballonnements, éructation (renvois)
Anus : gaz (flatulences) ; hémorroïdes ; difficultés à aller à la selle (constipation)

Urinaire : aller aux toilettes pour uriner plus souvent que d'habitude
Sexuel : diminution de la libido ; difficultés à avoir ou maintenir une érection
Maladie mentale : changements de l'humeur ; agitation ; perte de mémoire, troubles de la concentration
Thorax : difficulté à respirer ; gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine ; sensation de lourdeur dans la poitrine avec difficulté à respirer ou respiration sifflante
Cœur ou circulation : battements cardiaques rapides ou irréguliers ; tension artérielle élevée ou basse
Sang : chute du nombre de plaquettes sanguines (les signes peuvent inclure : saignements ou bleus plus fréquents) ; taux de sucre (glucose) sanguin élevé ; taux de triglycérides sanguin élevé ; taux d'acide urique sanguin élevé ; une combinaison d'un nombre faible de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs (pancytopénie) ; une chute sévère du nombre de neutrophiles (agranulocytose)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 100)
Général : sensation ébrieuse, arthrite ; augmentation de la tendance à saigner ; ganglions gonflés dans le cou, les aisselles ou l'aine ; douleur intense de brûlure ou en coup de poignard ; sensibilité accrue à la lumière, au son, au toucher ou au goût de la nourriture ; diabètes
Yeux ou oreilles : conjonctivite ; douleur des yeux ; surdité ; troubles de l'audition ; gonflement autour des paupières ; larmoiements ; écoulement des yeux ou des oreilles ; sensation anormale autour de l'œil, plaque rouge sur le blanc de l'œil ; jaunissement de la partie blanche des yeux ou de la peau
Bouche, nez ou gorge : enrouement, gorge ou lèvres sèches ; douleurs ou saignements des gencives ; sensibilité dentaire ou douleur dentaire ; gonflement, changement de couleur ou plaies sur la langue ; cloques sur la langue ; douleur intense quand on avale ; douleurs dans la poitrine près des poumons ; douleurs dans la poitrine qui s'intensifie quand on respire profondément ; salivation incontrôlée ; hyperactivité de la glande thyroïde
Peau et cheveux : urticaire ; plaie ouverte ; intolérance à la chaleur ; rougeur intense du visage ; pâleur du visage ; jaunissement de la peau ; éruption cutanée due au soleil ; cicatrisation anormale des plaies
Pieds, mains, jambes ou bras : sensation de douleur, engourdissement, picotements ou fourmillements ; caillot veineux ; sensation de froid dans un bras ou une jambe ; inflammation douloureuse des articulations le plus souvent située dans le pied (la goutte)
Estomac et intestins : douleurs dans le bas de l'estomac ; pancréatite
Urinaire : douleurs au moment d'uriner ; sensation de brûlure ou difficulté à uriner ; se lever plusieurs fois pendant la nuit pour uriner
Rectum ou anus : démangeaisons anales ; impossibilité d'émettre les selles ou selles de couleurs différentes ; selles plus fréquentes ; saignements anaux
Sexuel : absence de règles ; règles abondantes ou prolongées ; saignement utérin (à savoir, d'une durée supérieure à 7 jours ou saignement excessif à des intervalles irréguliers ou plus fréquents que la normale, saignement se produisant chez la femme ménopausée au moins 6 mois à 1 an après la fin des cycles)
Maladie mentale : colère ; attitude ou comportement hostile ; comportement menaçant ; consommation abusive de drogues, comportement anormal ; sensation de confusion ; pensées suicidaires ; peur ou appréhension soudaine et intense ; sensation d'être persécuté ; difficulté à résoudre les problèmes
Muscles : douleurs osseuses ; douleurs locales ou étendues
Thorax : pneumonie
Cœur ou circulation : rythme cardiaque anormal ou rapide ; maladie cardiaque causée par une mauvaise irrigation sanguine du cœur
Sang : taux de potassium sanguin bas ; taux de calcium sanguin élevé

Rare (pouvant affecter jusqu'à un patient sur 1 000)
Général : difficultés pour respirer et avaler ; tumeur thyroïdienne ; infection sanguine ; gonflement ou nodules dans certains organes ; maladie entraînant une paralysie musculaire

accrue ; maladie cérébrale (les signes peuvent inclure : mal de tête et fièvre, paralysie d'une partie du corps, raideur du cou ou sensibilité à la lumière)
Yeux ou oreilles : douleurs auriculaires ;
Peau et cheveux : rougissement de la peau ; infection cutanée bactérienne
Estomac et intestins : difficulté à digérer la nourriture ; vomissement de sang ; vomissements ; diarrhée et douleurs intenses de la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen)
Sexuel : diminution de la quantité de sperme
Maladie mentale : changements de l'humeur ; sensation que rien ne va plus dans votre vie ; hallucinations visuelles, tactiles ou auditives (hallucinations) ; pensées suicidaires, tentatives de suicide ; sensation de joie intense (manie), puis tristesse intense ou dévalorisation
Thorax : essoufflement en position allongée ; infection pulmonaire grave telle que pneumonie ; douleurs thoraciques intenses aggravées lors de la respiration ; douleurs derrière le sternum pouvant s'étendre au cou et aux épaules
Cœur ou circulation : crise cardiaque ; arrêt respiratoire ; caillot sanguin dans une jambe ou un bras ; irrigation sanguine insuffisante vers certaines parties du cerveau (ex. : étourdissements, vision double, ou faiblesse des deux côtés du corps)

Fréquence indéterminée (fréquence qui ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
Peau et cheveux : éruption cutanée sévère pouvant être accompagnée de fièvre, de fatigue, d'un gonflement du visage ou des ganglions lymphatiques, d'une augmentation du nombre d'éosinophiles (un certain type de globules blancs), d'effets sur le foie, les reins ou les poumons (réaction appelée DRESS) ; réaction cutanée grave incluant cloques ou desquamation de la peau (une réaction appelée syndrome de Stevens-Johnson)
Rein : insuffisance rénale (généralement réversible après la fin du traitement)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Victrelis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservation par le pharmacien
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conservation par le patient
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à la date de péremption.

OU
- A conserver en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période ne dépassant pas 3 mois, jusqu'à la date de péremption. Après cette période, le produit doit être jeté.

Conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Victrelis

- La substance active est le bocéprévir. Chaque gélule contient 200 mg de bocéprévir.
- Les autres composants sont : laurilsulfate de sodium, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine et gomme laque.

Qu'est-ce que Victrelis et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules comportent une tête jaune-brun portant le logo « MSD » imprimé à l'encre rouge et un corps blanc cassé portant le code « 314 » imprimé à l'encre rouge.
Plaquettes thermoformées pelables contenant 12 gélules (3x4 alvéoles thermoformées).
Présentations : boîte de 84 gélules et conditionnement multiple contenant 336 (4 étuis de 84) gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.