

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de boceprevir.

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula contiene 56 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cada cápsula tiene una cubierta opaca de color amarillo parduzco, con un logotipo de "MSD" impreso en tinta roja, y un cuerpo opaco de color crema con el código "314" impreso en tinta roja.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Victrelis está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Victrelis debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica.

#### Posología

Victrelis debe ser administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Antes de iniciar el tratamiento con Victrelis se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina (PR).

La dosis recomendada de Victrelis es 800 mg administrados por vía oral tres veces al día (TID) con alimentos (una comida o un tentempié). La dosis máxima diaria de Victrelis es 2.400 mg. La administración sin alimento podría estar asociada a una pérdida neta de eficacia debido a una exposición subóptima.

#### *Pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o aquellos en los que ha fracasado el tratamiento previo*

Las siguientes recomendaciones de dosificación difieren para algunos subgrupos de la dosificación estudiada en los ensayos clínicos de fase 3 (ver sección 5.1).

Tabla 1

Directrices sobre la duración del tratamiento empleando un Tratamiento Guiado por la Respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o en los que han fracasado al tratamiento previo con interferón y ribavirina

	EVALUACIÓN* (Resultados de ARN-VHC <sup>†</sup> )		ACCIÓN
	En la semana de tratamiento 8	En la semana de tratamiento 24	
<b>Pacientes que no han recibido tratamiento previamente</b>	Indetectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 28 semanas</i> 1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (peginterferón alfa y ribavirina [PR] + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la semana de tratamiento 28 (ST 28).
	Detectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 48 semanas<sup>‡</sup></i> 1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (PR + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación 3. Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48.
<b>Pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo</b>	Indetectable	Indetectable	<i>Duración del tratamiento = 48 semanas</i> 1. Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 2. Continuar con los tres medicamentos (PR + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación
	Detectable	Indetectable	3. Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48
<p><b>*Pautas para la interrupción del tratamiento</b>  Si el paciente tiene un ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) mayor o igual a 1.000 UI/ml en la ST 8, suspender la pauta de los tres medicamentos.  Si el paciente tiene un ARN-VHC mayor o igual a 100 UI/ml en la ST 12, suspender la pauta de los tres medicamentos.  Si el paciente tiene un ARN-VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta de los tres medicamentos.</p> <p><sup>†</sup>En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman 2.0 de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml.  <sup>‡</sup>Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos (ver sección 5.1).</p>			

### Todos los pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta

- La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de tratamiento doble con peginterferón alfa+ ribavirina, seguido de 44 semanas de tratamiento triple con peginterferón alfa + ribavirina + Victrelis. (Consultar en la Tabla 1 las pautas para la interrupción del tratamiento para todos los pacientes)
  - o La duración del tratamiento triple después de las 4 semanas de tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas. Habida cuenta del riesgo incremental de acontecimientos adversos con Victrelis (especialmente anemia); en caso de que el paciente no puede tolerar el tratamiento, se deberá considerar proseguir con 12 semanas de tratamiento doble durante las 12 semanas finales en lugar del tratamiento triple (ver secciones 4.8 y 5.1). Para obtener más información sobre el uso de Victrelis en pacientes con enfermedad hepática avanzada, ver sección 4.4.

### Pacientes con mala respuesta a interferón

En los pacientes con mala respuesta a interferón (definidos como aquellos con una disminución del ARN-VHC  $< 1\text{-log}_{10}$  en la ST4) se debe considerar caso por caso el uso de tratamiento triple, ya que la probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) con el tratamiento triple es menor en estos pacientes (ver sección 5.1).

### Dosis olvidadas

Si un paciente olvida una dosis y faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se saltará la dosis olvidada.

Si un paciente olvida una dosis y faltan 2 ó más horas para la dosis siguiente, tomará la dosis olvidada con alimentos y reanudará la pauta posológica normal.

### Reducción de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Victrelis.

Si un paciente sufre una reacción adversa grave potencialmente relacionada con peginterferón alfa y/o ribavirina, se debe reducir la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y ribavirina acerca de cómo reducir la dosis y/o suspender la administración de peginterferón alfa y/o ribavirina. Victrelis no se debe administrar en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina.

### Pautas para la interrupción del tratamiento

Se recomienda interrumpir el tratamiento en todos los pacientes con 1) niveles de ARN-VHC mayores o iguales a 1.000 UI por ml en la ST 8; o 2) niveles de ARN-VHC mayores o iguales a 100 UI por ml en la ST 12; o 3) niveles detectables confirmados de ARN-VHC en la ST 24.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de boceprevir no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años en adelante como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Victrelis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Victrelis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. Boceprevir no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 5.2). Para

obtener más información sobre el uso de Victrelis en pacientes con enfermedad hepática avanzada, ver sección 4.4.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Victrelis en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Se debe despegar la lámina del blíster para sacar las cápsulas duras. Victrelis se debe tomar por vía oral con alimentos (una comida o un tentempié).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con hepatitis autoinmune.
- Administración conjunta con medicamentos cuya eliminación dependa altamente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que planteen un riesgo vital, como midazolam y diazepam administrados por vía oral, bepridilo, pimozida, lurasidona, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa, simvastatina, lovastatina, quetiapina, alfuzosina, silodosina y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.5).
- Embarazo (ver sección 4.6).

Para más información, consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Anemia

Se ha notificado la aparición de anemia asociada al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en la Semana de Tratamiento 4. La adición de boceprevir a peginterferón alfa y ribavirina está asociada a una disminución adicional de las concentraciones de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl en la Semana de Tratamiento 8 comparado con el tratamiento de referencia (ver sección 4.8). En ensayos clínicos donde se comparaba la combinación de Victrelis, peginterferón alfa-2b y ribavirina frente a la combinación de solo peginterferón alfa-2b y ribavirina, la mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl fue similar (71 días con un rango de 15-337 días, y 71 días con un rango de 8-337 días, respectivamente). Se deben obtener hemogramas (con recuento diferencial de glóbulos blancos) antes del tratamiento y en las Semanas de Tratamiento 2, 4, 8 y 12 y se deben vigilar estrechamente otros puntos temporales, cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es  $< 10$  g/dl ( $< 6,2$  mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia (ver sección 4.8).

La reducción de la dosis de ribavirina es la estrategia preferida para tratar la anemia surgida durante el tratamiento (ver sección 5.1). Consulte la ficha técnica de ribavirina para obtener información sobre la reducción de la dosis y/o suspensión de ribavirina. Si se requiere la suspensión permanente de ribavirina, también se debe suspender el peginterferón alfa y Victrelis.

En un estudio en el que se comparó el uso de la reducción de la dosis de ribavirina y el uso de medicamentos estimulantes de la eritropoyesis en el manejo de la anemia surgida durante el tratamiento, el uso de medicamentos estimulantes de la eritropoyesis se asoció a un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos (ver sección 5.1).

## Neutropenia

La adición de boceprevir a peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvo como resultado una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia de Grado 3-4 comparado con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo (ver sección 4.8).

La frecuencia de infecciones graves o que plantean un riesgo vital tiende a ser más alta en el grupo de boceprevir que en el grupo control. Se deben obtener hemogramas (con recuento diferencial de glóbulos blancos) antes del tratamiento y en las Semanas de Tratamiento 2, 4, 8 y 12 y se deben vigilar estrechamente otros puntos temporales, cuando sea clínicamente adecuado. Las disminuciones en el recuento de neutrófilos pueden requerir una reducción de la dosis de peginterferón alfa o la suspensión del tratamiento. Si se requiere la suspensión permanente de peginterferón alfa, también se debe suspender la ribavirina y Victrelis. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones.

*Uso combinado con peginterferón alfa-2a en comparación con el uso combinado con peginterferón alfa-2b:*

En comparación con la combinación de boceprevir con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de boceprevir con peginterferón alfa-2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones.

Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa.

## Pancitopenia

Se han notificado casos de pancitopenia en pacientes tratados con Victrelis en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Se deben obtener hemogramas (con recuento diferencial de glóbulos blancos) antes del tratamiento y en las Semanas de Tratamiento 2, 4, 8 y 12 y se deben vigilar estrechamente otros puntos temporales, cuando sea clínicamente adecuado.

## Hipersensibilidad

Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, urticaria, angioedema) durante el tratamiento de combinación de Victrelis con peginterferón alfa y ribavirina. Si se produce dicha reacción, se debe suspender el tratamiento de combinación y establecerse inmediatamente el tratamiento médico adecuado (ver sección 4.3 y 4.8).

## Pacientes con enfermedad hepática avanzada

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Victrelis, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes con cirrosis descompensada.

Consulte la ficha técnica de peginterferón alfa en lo referente a la contraindicación en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

La hipoalbuminemia y el recuento bajo de plaquetas, así como las infecciones graves, se han identificado como factores predictivos de complicaciones graves de enfermedad hepática.

No se recomienda el uso de Victrelis en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes con valores basales de recuento de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  y/o albúmina sérica  $< 35 \text{ g/l}$  y/o signos de coagulopatía (Razón Normalizada Internacional (INR)  $> 1,7$ ). Si se inicia el tratamiento, se justifica una vigilancia muy estrecha en busca de signos de infecciones y empeoramiento de la función hepática.

### Medicamentos que contienen drospirenona

Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drospirenona y con procesos que les predisponen a la hipercaliemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio. Se debe considerar el uso de otros anticonceptivos (ver sección 4.5).

### Monoterapia con inhibidores de la proteasa del VHC

Según los resultados de los ensayos clínicos, Victrelis no se debe utilizar en monoterapia debido a la elevada probabilidad de que aumente la resistencia si no se usa en combinación con otros tratamientos contra el VHC (ver sección 5.1).

Se desconoce qué efecto tendrá el tratamiento con Victrelis sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa del VHC administrados con posterioridad, incluido el retratamiento con Victrelis.

### Pruebas de laboratorio

Consulte la ficha técnica de peginterferón alfa y ribavirina en lo referente a valores basales, recomendaciones sobre pruebas de laboratorio durante y después del tratamiento, incluyendo hematología, bioquímica (con pruebas de función hepática) y prueba de embarazo.

Se deben vigilar los niveles de ARN-VHC en las Semanas de Tratamiento 8, 12 y 24 y en todos aquellos momentos en los que la situación clínica lo indique.

Se deben obtener hemogramas (con recuento diferencial de glóbulos blancos) antes del tratamiento y en las Semanas de Tratamiento 2, 4, 8 y 12 y se deben vigilar estrechamente en todos aquellos momentos en los que la situación clínica lo requiera.

### Uso en pacientes con infección simultánea por el VIH

Boceprevir, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, fue evaluado en un total de 98 pacientes (64 en el grupo de boceprevir) infectados simultáneamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC de genotipo 1 y que no habían sido tratados previamente por infección crónica del VHC (ver sección 4.8 y 5.1). Para los datos sobre interacciones medicamentosas con medicamentos antirretrovirales, ver sección 4.5.

### Uso en pacientes con infección simultánea por el VHB

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Victrelis, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC.

Se han notificado casos de reactivación del VHB, algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa no administrados en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. También han sido notificados algunos casos en pacientes coinfectados con hepatitis B y tratados con interferón (ver la ficha técnica de peginterferón alfa para más información sobre la reactivación del VHB en pacientes coinfectados con VHB y VHC tratados con interferón). Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

### Uso en pacientes receptores de trasplante de órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Victrelis, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en receptores de trasplante de hígado o de otros órganos (ver sección 4.5).

#### Uso en pacientes con genotipos del VHC distintos al genotipo 1

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Victrelis, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipos distintos al genotipo 1.

#### Uso en pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Victrelis, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con Victrelis o con otros inhibidores de la proteasa del VHC.

#### Inductores potentes de CYP3A4

No se recomienda el uso conjunto de Victrelis con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) (ver sección 4.5).

#### Antagonistas de los receptores alfa-1 adrenérgicos

Está contraindicada la administración conjunta de Victrelis con alfuzosina y silodosina (ver sección 4.3). No se recomienda el uso conjunto de Victrelis con doxazosina y tamsulosina (ver sección 4.5).

#### Efectos proarrítmicos:

Los datos disponibles (ver sección 5.3) justifican la precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (QT prolongado congénito, hipocaliemia).

#### Uso en pacientes con trastornos hereditarios raros

Victrelis contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Victrelis es un potente inhibidor del CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados fundamentalmente por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administra con Victrelis, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas (ver Tabla 2). Victrelis no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450.

Se ha observado que boceprevir es un sustrato *in vitro* de la glicoproteína-p (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Existe la posibilidad de que los inhibidores de estos transportadores aumenten las concentraciones de boceprevir; se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones. Un ensayo clínico de interacción medicamentosa con digoxina demostró que boceprevir es un inhibidor leve de la P-gp *in vivo*, incrementando la exposición a digoxina en un 19%. Se debe prever un aumento de las concentraciones en plasma de los sustratos del transportador de salida de la P-gp, tales como digoxina o dabigatran (ver tabla 2).

Victrelis es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración conjunta de Victrelis con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a Victrelis (ver sección 4.4).

Victrelis, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado cuando se administra conjuntamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del



CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrado por vía oral, bepridilo, pimizida, lurasidona, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa, simvastatina, lovastatina, quetiapina, alfuzosina, silodosina y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.3).

Boceprevir se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR). En los ensayos de interacción farmacológica realizados con inhibidores de la AKR como diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó hasta niveles clínicamente significativos. Victrelis se puede administrar conjuntamente con inhibidores de la AKR.

El uso conjunto de Victrelis con rifampicina o anticonvulsivantes (como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de boceprevir. No hay datos disponibles, por tanto, no se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos (ver sección 4.4).

El uso conjunto de Victrelis con doxazosina o tamsulosina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. No se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Se deben tomar precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolepticos.

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Victrelis, en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR.

La tabla 2 proporciona recomendaciones de dosis como consecuencia de las interacciones de Victrelis con otros medicamentos. Estas recomendaciones están basadas en los estudios de interacción medicamentosa (indicadas con \*) o en interacciones predecibles debido a la magnitud esperada de la interacción y a la posibilidad de producir reacciones adversas graves o pérdida de eficacia.

La variación porcentual y las flechas ( $\uparrow$  = aumento,  $\downarrow$  = disminución,  $\leftrightarrow$  = ningún cambio) se utilizan para mostrar la magnitud y dirección del cambio según la determinación del porcentaje medio para cada parámetro farmacocinético.

**Tabla 2**  
**Datos de interacciones farmacocinéticas**

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>ANALGÉSICOS</b>		
<i>Analgésicos narcóticos/Dependencia opiácea</i>		
<b>Buprenorfina/Naloxona*</b> (buprenorfina/naloxona 8/2-24/6 mg a día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	buprenorfina AUC $\uparrow$ 19% buprenorfina $C_{\max}$ $\uparrow$ 18% buprenorfina $C_{\min}$ $\uparrow$ 31%  naloxona AUC $\uparrow$ 33% naloxona $C_{\max}$ $\uparrow$ 9%  (inhibición de CYP3A)	No se recomienda ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona o Victrelis. Los pacientes deben ser vigilados por si aparecen síntomas de toxicidad opiácea asociada con buprenorfina.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>Metadona*</b> (metadona 20-150 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	<i>R</i> -metadona AUC ↓ 15% <i>R</i> -metadona C <sub>máx</sub> ↓ 10% <i>R</i> -metadona C <sub>min</sub> ↓ 19%  <i>S</i> -metadona AUC ↓ 22% <i>S</i> -metadona C <sub>máx</sub> ↓ 17% <i>S</i> -metadona C <sub>min</sub> ↓ 26%	Para asegurar el efecto clínico de la metadona, cada paciente puede requerir un ajuste adicional de su dosis de metadona cuando inicia o deja el tratamiento con Victrelis.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
<b>Digoxina*</b> (0,25 mg de digoxina en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	digoxina AUC ↑ 19% digoxina C <sub>máx</sub> ↑ 18%  (efecto sobre el transporte de la P-gp en el intestino)	No se recomienda ajustar la dosis de digoxina o Victrelis. Los pacientes que estén tomando digoxina deben ser vigilados adecuadamente.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<b>Escitalopram*</b> (escitalopram 10 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir C <sub>máx</sub> ↑ 2%  escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram C <sub>máx</sub> ↓ 19%	La exposición a escitalopram disminuyó ligeramente cuando se administró de forma conjunta con Victrelis. No es necesario un ajuste de dosis previo de escitalopram, pero probablemente será necesario ajustarlas en base al efecto clínico.
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
<b>Ketoconazol*</b> (ketoconazol 400 mg dos veces al día + Victrelis 400 mg en dosis única)  Itraconazol, posaconazol, voriconazol	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C <sub>máx</sub> ↑ 41% boceprevir C <sub>min</sub> N/A  (inhibición de CYP3A y/o inhibición de P-gp)  No estudiada	Se debe tener precaución cuando boceprevir se combina con ketoconazol o antifúngicos azólicos (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH (INTI)</b>		
<b>Tenofovir*</b> (tenofovir 300 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C <sub>máx</sub> ↑ 5% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 8%  tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C <sub>máx</sub> ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de Victrelis ni de tenofovir.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH (INNTI)</i>		
<b>Efavirenz*</b> (efavirenz 600 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 8% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 44%  efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C <sub>máx</sub> ↑ 11%  (efecto de inducción de CYP3A sobre boceprevir)	Las concentraciones mínimas de Victrelis disminuyeron cuando se administró con efavirenz. No se ha estudiado directamente cuáles son las consecuencias clínicas de esta disminución de las concentraciones mínimas de Victrelis observada.
<b>Etravirina*</b> (etravirina 200 mg cada 12 horas + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C <sub>máx</sub> ↑ 10% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 12%  etravirina AUC ↓ 23% etravirina C <sub>máx</sub> ↓ 24% etravirina C <sub>min</sub> ↓ 29%	No se ha evaluado directamente la importancia clínica de las reducciones de los parámetros farmacocinéticos de etravirina y de la C <sub>min</sub> de boceprevir en el contexto de tratamiento de combinación con medicamentos antirretrovirales para el VIH, que también afecten la farmacocinética de etravirina y/o boceprevir. Se recomienda incrementar la vigilancia clínica y los parámetros de laboratorio por si hay supresión del VIH y VHC.
<b>Rilpivirina*</b> (rilpivirina 25 mg cada 24 horas + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 2% boceprevir C <sub>8h</sub> ↑ 4%  rilpivirina AUC ↑ 39% rilpivirina C <sub>máx</sub> ↑ 15% rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 51%  (efecto de inhibición de CYP3A sobre rilpivirina)	No se recomienda ajustar la dosis de Victrelis o de rilpivirina.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IP)</i>		
<b>Atazanavir/Ritonavir*</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 7% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 18%  atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C <sub>máx</sub> ↓ 25% atazanavir C <sub>min</sub> ↓ 49%  ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C <sub>máx</sub> ↓ 27% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 45%	La administración conjunta de atazanavir/ritonavir con boceprevir produjo una menor exposición de atazanavir, que puede estar asociada con una menor eficacia y una pérdida de control del VIH. Se podría considerar esta administración conjunta caso por caso si se estima necesario, en pacientes con carga viral del VIH suprimida y cepa viral del VIH sin sospecha de resistencia al régimen de tratamiento del VIH. Está justificado incrementar la vigilancia clínica y de los parámetros de laboratorio por si hay supresión del VIH.
<b>Darunavir/Ritonavir*</b> (darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 25% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35%  darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>máx</sub> ↓ 36% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59%  ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C <sub>máx</sub> ↓ 13% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 45%	No se recomienda administrar conjuntamente darunavir/ritonavir y Victrelis.
<b>Lopinavir/Ritonavir*</b> (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 50% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 57%  lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C <sub>máx</sub> ↓ 30% lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 43%  ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C <sub>máx</sub> ↓ 12% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 42%	No se recomienda administrar conjuntamente lopinavir/ritonavir y Victrelis.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>Ritonavir*</b> (ritonavir 100 mg al día + Victrelis 400 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 27% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 4%  (inhibición de CYP3A)	Las concentraciones de boceprevir disminuyen cuando se administra boceprevir con ritonavir solo.
<i>Inhibidor de la integrasa</i>		
<b>Raltegravir*</b> (raltegravir 400 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)  (raltegravir 400 mg cada 12 horas + Victrelis 800 mg tres veces al día)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C <sub>máx</sub> ↑ 11% raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 25%  boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 4% boceprevir C <sub>8h</sub> ↓ 26%	No se requiere ajustar la dosis de Victrelis o raltegravir.  Sin embargo, ya que no se ha establecido la relevancia clínica de la disminución de la C <sub>8h</sub> de boceprevir, se recomienda aumentar la vigilancia clínica y de los parámetros de laboratorio para ver si hay supresión del VHC.
<i>Antagonistas del receptor CCR5</i>		
<b>Maraviroc*</b> (maraviroc 150 mg dos veces al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	maraviroc AUC <sub>12h</sub> ↑ 202% maraviroc C <sub>máx</sub> ↑ 233% maraviroc C <sub>12h</sub> ↑ 178%  (efecto de inhibición de CYP3A sobre maraviroc)	Probablemente las concentraciones de boceprevir no se ven afectadas por la administración conjunta de maraviroc (basado en la vía de eliminación de boceprevir).  La dosis de maraviroc es de 150 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con boceprevir.
<i>ANTIPSICÓTICOS</i>		
<b>Quetiapina</b>	No estudiada  (efecto de inhibición de CYP3A sobre quetiapina)	La administración conjunta de Victrelis y quetiapina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de quetiapina llegando a producir toxicidad relacionada con quetiapina, incluyendo coma. Está contraindicada la administración conjunta de quetiapina con Victrelis (ver sección 4.3).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
Antagonistas del calcio tales como amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo	No estudiada  (inhibición de CYP3A)	Las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio se pueden incrementar cuando se administran con Victrelis. Se aconseja precaución y se recomienda vigilancia clínica de los pacientes.
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
<b>Prednisona*</b> (prednisona 40 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	prednisona AUC ↑ 22% prednisona C <sub>máx</sub> ↓ 1%  prednisolona AUC ↑ 37% prednisolona C <sub>máx</sub> ↑ 16%	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra con Victrelis. Los pacientes que estén tomando prednisona y Victrelis deben ser vigilados adecuadamente.
<b>INHIBIDORES DE HMG CoA REDUCTASA</b>		
<b>Atorvastatina*</b> (atorvastatina 40 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C <sub>máx</sub> ↑ 4%  atorvastatina AUC ↑ 130% atorvastatina C <sub>máx</sub> ↑ 166%  (inhibición de CYP3A y OATP31)	La exposición a atorvastatina aumentó cuando se administró con Victrelis. Cuando se requiera la administración conjunta, se considerará empezar con la dosis más baja posible de atorvastatina y aumentar la dosis, bajo vigilancia por seguridad, hasta alcanzar el efecto clínico deseado sin superar una dosis diaria de 20 mg. Para pacientes que actualmente toman atorvastatina, la dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con Victrelis.

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>Pravastatina*</b> (pravastatina 40 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 7%  pravastatina AUC ↑ 63% pravastatina C <sub>máx</sub> ↑ 49%  (inhibición de OATPB1)	La administración conjunta de pravastatina con Victrelis aumentó la exposición a pravastatina. El tratamiento con pravastatina puede iniciarse con la dosis recomendada cuando se administra de forma conjunta con Victrelis. Se aconseja atenta vigilancia clínica.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
<b>Ciclosporina*</b> (ciclosporina 100 mg en dosis única + Victrelis 800 mg en dosis única)  (ciclosporina 100 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día en dosis múltiples)	boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C <sub>máx</sub> ↑ 8%  ciclosporina AUC ↑ 168% ciclosporina C <sub>máx</sub> ↑ 101%  (efecto de inhibición de CYP3A sobre ciclosporina)	Se deben realizar ajustes de dosis previos de ciclosporina cuando se administre con Victrelis y deben estar guiados por una vigilancia atenta de las concentraciones en sangre de ciclosporina, y de evaluaciones frecuentes de la función renal y efectos secundarios relacionados con ciclosporina.
<b>Tacrolimus*</b> (tacrolimus 0,5 mg en dosis única + Victrelis 800 mg en dosis única)  (tacrolimus 0,5 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día en dosis múltiples)	boceprevir AUC ↔ boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 3%  tacrolimus AUC ↑ 1610% tacrolimus C <sub>máx</sub> ↑ 890%  (efecto de inhibición de CYP3A sobre tacrolimus)	La administración conjunta de Victrelis con tacrolimus requiere una reducción significativa de la dosis y una prolongación del intervalo de dosis de tacrolimus, con atenta vigilancia de las concentraciones en sangre de tacrolimus y de evaluaciones frecuentes de la función renal y efectos secundarios relacionados con tacrolimus.

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>Sirolimus*</b> (sirolimus 2 mg en dosis única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓5% boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 6%  sirolimus AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 712% sirolimus C <sub>máx</sub> ↑ 384%  (efecto de inhibición de CYP3A sobre sirolimus)	La administración conjunta de Victrelis con sirolimus requiere una reducción significativa de la dosis y una prolongación del intervalo de dosificación de sirolimus, con una atenta vigilancia de las concentraciones de sirolimus en sangre, y evaluaciones frecuentes de la función renal y de los efectos secundarios relacionados con sirolimus.
<b>ANTICOAGULANTES ORALES</b>		
<b>Dabigatran</b>	Interacción no estudiada.  (efecto sobre el transporte de la P-gp en el intestino)	No se recomienda ajustar la dosis de dabigatran. Los pacientes que estén tomando dabigatran deben ser vigilados adecuadamente.
<b>Antagonistas de la vitamina K</b>	Interacción no estudiada	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Victrelis.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
<b>Drospirenona/Etinilestradio*:</b> (drospirenona 3 mg al día + etinilestradiol 0,02 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona C <sub>máx</sub> ↑ 57%  etinilestradiol AUC ↓ 24% etinilestradiol C <sub>máx</sub> ↔  (drospirenona - inhibición de CYP3A)	Se debe tener precaución en pacientes con condiciones que les predisponen a la hipercaliemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.4). En estos pacientes se debe considerar el uso de otros anticonceptivos.



Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>Noretindrona†/Etinilestradiol:</b> (noretindrona 1 mg al día + etinilestradiol 0,035 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	noretindrona AUC ↓ 4% noretindrona C <sub>máx</sub> ↓ 17%  etinilestradiol AUC ↓ 26% etinilestradiol C <sub>máx</sub> ↓ 21%	<p>Es poco probable que la eficacia anticonceptiva se altere cuando se administra conjuntamente Victrelis con un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y al menos 1 mg de noretindrona. De hecho, los niveles séricos de progesterona, de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH) indicaron que la ovulación fue suprimida durante la administración conjunta de noretindrona 1 mg/etinilestradiol 0,035 mg con Victrelis (ver sección 4.6).</p> <p>No se ha definido la actividad de la supresión de la ovulación en anticonceptivos orales que contienen bajas dosis de noretindrona/etinilestradiol y de otras formas de anticoncepción hormonal durante su administración conjunta con Victrelis.</p> <p>Se deben vigilar clínicamente los signos de deficiencia de estrógenos en los pacientes que toman estrógenos como terapia hormonal sustitutiva.</p>
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
<b>Omeprazol*</b> (omeprazol 40 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C <sub>máx</sub> ↓ 6% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 17%  omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C <sub>máx</sub> ↑ 3% omeprazol C <sub>8h</sub> ↑ 12%	No se recomienda ajustar la dosis de omeprazol o Victrelis.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b>SEDANTES</b>		
<b>Midazolam*</b> (administración oral) (4 mg en dosis oral única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C <sub>máx</sub> ↑ 177% (inhibición de CYP3A)	Está contraindicada la administración conjunta de midazolam y triazolam oral con Victrelis (ver sección 4.3).
<b>Triazolam</b> (administración oral)	Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A)	
<b>Alprazolam, midazolam, triazolam</b> (administración intravenosa)	Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A)	Se vigilará estrechamente la posible depresión respiratoria y/o sedación prolongada durante la administración conjunta de Victrelis con benzodiazepinas por vía intravenosa (alprazolam, midazolam, triazolam). Se considerará el ajuste de la dosis de la benzodiazepina.
** 0-8 horas *** 0-12 horas † También conocida como noretisterona.		

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Victrelis en combinación con ribavirina y peginterferón alfa está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3).

No se han observado efectos en el desarrollo fetal en ratas y conejos (ver sección 5.3). No hay datos relativos al uso de Victrelis en mujeres embarazadas. Debido al tratamiento combinado con peginterferón alfa y ribavirina, se debe tener una especial precaución para evitar el embarazo en las pacientes de sexo femenino o en las parejas de los pacientes masculinos. Por consiguiente, las pacientes de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 4 meses después de finalizar el tratamiento. Los pacientes de sexo masculino y sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 7 meses después de finalizar el tratamiento.

##### Lactancia

Boceprevir o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3). Se desconoce si boceprevir se excreta en la leche materna.  
No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Victrelis tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de Victrelis en la fertilidad humana. Se han observado efectos sobre la fertilidad y en las células de Sertoli en ratas, pero no en ratones y monos. Los datos clínicos (análisis del semen y concentraciones de la inhibina B, [una glicoproteína producida por las células de Sertoli, utilizada como marcador indirecto de la función testicular]) no mostraron evidencia de alteración de la función testicular. Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado efectos de boceprevir o sus metabolitos en la fertilidad, que en el caso de las mujeres, han mostrado ser reversibles (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La combinación terapéutica de Victrelis, peginterferón alfa y ribavirina puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones de la presión arterial y visión borrosa (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina, representado por 1.500 pacientes aproximadamente, se basó en los datos de seguridad agrupados procedentes de dos ensayos clínicos: uno en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y uno en pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia (ver sección 4.4), náuseas, cefalea y disgeusia.

Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina solo.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según el Sistema de Clasificación de Órganos (ver Tabla 3). En cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran por intervalos de frecuencia mediante las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3

Reacciones adversas de la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina notificadas durante los ensayos clínicos<sup>† y ‡</sup>

Sistema de Clasificación de Órganos	REACCIONES ADVERSAS
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Bronquitis*, celulitis*, herpes simple, gripe, infecciones fúngicas orales, sinusitis
Poco frecuentes:	Gastroenteritis*, neumonía*, infección estafilocócica*, candidiasis, infección de oído, infección cutánea por hongos, nasofaringitis, onicomycosis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección cutánea, infección del tracto urinario
Raras:	Epiglotitis*, otitis media, septicemia

Sistema de Clasificación de Órganos	REACCIONES ADVERSAS
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	
Raras:	Neoplasia de tiroides (nódulos)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Anemia*, neutropenia*
Frecuentes:	Leucopenia*, trombocitopenia*, pancitopenia, agranulocitosis
Poco frecuentes:	Diátesis hemorrágica, linfadenopatía, linfopenia
Raras:	Hemólisis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras:	Sarcoidosis*, porfiria no aguda
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes:	Bocio, hipotiroidismo
Poco frecuentes:	Hipertiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito*
Frecuentes:	Deshidratación*, hiperglucemia*, hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Poco frecuentes:	Hipocaliemia*, trastornos del apetito, diabetes mellitus, gota, hipercalcemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes:	Ansiedad*, depresión*, insomnio, irritabilidad
Frecuentes:	Inestabilidad emocional, agitación, trastornos de la libido, cambios de humor, trastornos del sueño
Poco frecuentes:	Agresión*, ideación homicida*, ataque de pánico*, paranoia*, abuso de sustancias*, ideación suicida*, comportamiento anómalo, ira, apatía, estado de confusión, alteraciones del estado mental, inquietud
Raras:	Trastorno bipolar*, suicidio consumado*, intento de suicidio*, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, descompensación psiquiátrica
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Mareos*, cefalea*
Frecuentes:	Hipoestesia*, parestesia*, síncope*, amnesia, alteraciones de la atención, pérdida de memoria, migraña, parosmia, temblores, vértigo
Poco frecuentes:	Neuropatía periférica*, trastornos cognitivos, hiperestesia, letargo, pérdida de conciencia, deterioro mental, neuralgia, presíncope
Raras:	Isquemia cerebral*, encefalopatía
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Sequedad ocular, exudados retinianos, visión borrosa, deficiencia visual
Poco frecuentes:	Isquemia retiniana*, retinopatía*, sensación anómala en el ojo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, dolor ocular, prurito ocular, inflamación ocular, edema palpebral, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia
Raras:	Papiledema
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Acúfenos
Poco frecuentes:	Sordera*, molestias en el oído, audición alterada
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Palpitaciones

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
Poco frecuentes:	Taquicardia*, arritmia, trastornos cardiovasculares
Raras:	Infarto agudo de miocardio*, fibrilación auricular*, arteriopatía coronaria*, pericarditis*, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipotensión*, hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis venosa profunda*, rubor, palidez, frialdad periférica
Raras:	Trombosis venosa
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes:	Tos*, disnea*
Frecuentes:	Epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, congestión del tracto respiratorio, congestión sinusial, sibilancias
Poco frecuentes:	Dolor pleurítico*, embolismo pulmonar*, sequedad de garganta, disfonía, aumento de secreciones de las vías respiratorias altas, ampollas orofaríngeas
Raras:	Fibrosis pleural*, ortopnea, insuficiencia respiratoria
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Diarrea*, náuseas*, vómitos*, sequedad de boca, disgeusia,
Frecuentes:	Dolor abdominal*, dolor abdominal superior*, estreñimiento*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hemorroides*, molestias abdominales, distensión abdominal*, molestias anorrectales, estomatitis aftosa, queilitis, dispepsia, flatulencia, glosodinia, úlceras bucales, dolor oral, estomatitis, trastornos dentales
Poco frecuentes:	Dolor abdominal inferior*, gastritis*, pancreatitis*, prurito anal, colitis, disfagia, decoloración de las heces, deposiciones frecuentes, hemorragia gingival, dolor gingival, gingivitis, glositis, sequedad labial, odinofagia, proctalgia, hemorragia rectal, hipersecreción salival, sensibilidad dental, decoloración de la lengua, úlceras linguales
Raras:	Insuficiencia pancreática
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia
Raras:	Colecistitis*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Alopecia, sequedad de la piel, prurito, exantema
Frecuentes:	Dermatitis, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, edema periférico, psoriasis, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, lesión cutánea
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, úlcera cutánea, urticaria (ver sección 4.4)
Frecuencia no conocida:	Angioedema (ver sección 4.4), erupción cutánea inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), síndrome de Stevens-Johnson
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>REACCIONES ADVERSAS</b>
Frecuentes:	Dolor de espalda*, dolor en las extremidades*, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor cervical
Poco frecuentes:	Dolor torácico musculoesquelético*, artritis, dolor óseo, inflamación articular, dolor musculoesquelético
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Polaquiuria
Poco frecuentes:	Disuria, nicturia
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Poco frecuentes:	Amenorrea, menorragia, metrorragia
Raras:	Aspermia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Astenia*, escalofríos, cansancio*, fiebre*, enfermedad pseudogripal
Frecuentes:	Molestias torácicas*, dolor torácico*, malestar*, sensación de cambios de la temperatura corporal, sequedad de mucosas, dolor
Poco frecuentes:	Sensación anormal, retraso en la cicatrización, dolor torácico no cardíaco
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso*
Poco frecuentes:	Soplo cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca
Frecuencia no conocida:	Disminución de la tasa de filtrado glomerular
* Incluye reacciones adversas que pueden ser graves según la evaluación del investigador en pacientes de ensayos clínicos	
† Dado que Victrelis se receta con peginterferón alfa y ribavirina, consultar las fichas técnicas respectivas de peginterferón alfa y ribavirina	
‡ No se incluyen reacciones en el lugar de administración ya que Victrelis se administra por vía oral.	

#### Descripción de reacciones adversas específicas

##### *Anemia (ver sección 4.4)*

Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina comparado con el 29% de los tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. Victrelis se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl (ver sección 4.4). Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina (25%) que en los pacientes tratados sólo con peginterferón alfa-2b y ribavirina (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían Victrelis comparado con el 24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron  $\leq 10$  g/dl (o 6,2 mmol/l). El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión para el control de la anemia fue del 3% de los pacientes de los grupos que contenían Victrelis y < 1% de los que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina.

##### *Neutrófilos (ver sección 4.4)*

El porcentaje de pacientes con disminuciones del número de neutrófilos fue mayor en los grupos de tratamiento que contenían Victrelis que en los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. El porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 (recuento de neutrófilos  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) fue mayor en los pacientes tratados con boceprevir (29%) que en los

pacientes tratados con placebo (17%), en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina. El 7% por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina presentaron recuentos de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/l$  (neutropenia de grado 4) en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron solo peginterferón alfa-2b y ribavirina.

Ver las especificaciones de la sección 4.4 para el uso combinado con peginterferón alfa-2a.

#### *Plaquetas*

El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían Victrelis (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3-4 en comparación con los pacientes no cirróticos.

#### *Otros hallazgos de laboratorio*

La adición de Victrelis a peginterferón alfa-2b y ribavirina se asoció con una mayor incidencia del aumento de ácido úrico, triglicéridos y colesterol total en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo.

#### *Pacientes con infección simultánea por el VIH*

El perfil de seguridad de Victrelis en los pacientes (n=64) infectados simultáneamente por el VHC y el VIH-1 fue, en general, similar al perfil de seguridad de los pacientes infectados solamente por el VHC.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos sintomáticos adversos. No existe un antídoto específico para la sobredosis de Victrelis. El tratamiento de la sobredosis de Victrelis consistirá en medidas complementarias generales, como la observación de las constantes vitales y la vigilancia del estado clínico del paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05AE12

#### Mecanismo de acción

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Boceprevir se une de manera covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139) mediante un grupo funcional (alfa)-cetoamida para inhibir la replicación vírica en las células anfitrionas infectadas por el VHC.

#### Actividad antivírica en cultivo celular

La actividad antivírica de boceprevir se evaluó en una prueba bioquímica de inhibidores lentos de la unión de la proteasa NS3 y del sistema del replicón del VHC de genotipo 1a y 1b. La  $CI_{50}$  y la  $CI_{90}$  de boceprevir frente a diferentes replicones de genotipo 1b en una prueba de cultivo celular de 72 horas

variaban desde 200 nM hasta 600 nM y desde 400 nM hasta 900 nM, respectivamente. La pérdida del ARN del replicón parece ser de primer orden con respecto al tiempo de tratamiento. El tratamiento a la  $CI_{90}$  durante 72 horas causó una caída del ARN del replicón de 1-log. La exposición prolongada produjo una disminución de las concentraciones de ARN el día 15 de 2-log. En un replicón de genotipo 1a, las cifras de la  $CI_{50}$  y la  $CI_{90}$  de boceprevir fueron 900 nM y 1.400 nM, respectivamente.

La evaluación de diversas combinaciones de boceprevir e interferón alfa-2b que produjeron una inhibición del ARN del replicón del 90% reveló un efecto aditivo; no se detectaron indicios de sinergia o antagonismo.

### Resistencia

La actividad de boceprevir contra el replicón del VHC de genotipo 1a se redujo (2 a 6 veces) con las siguientes sustituciones de aminoácidos en el dominio de la proteasa NS3: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K y V158I. Una reducción superior a 10 veces en la susceptibilidad a boceprevir fue atribuida a las sustituciones de los aminoácidos R155T y A156S. Las sustituciones individuales de V55I y D168N no redujeron la sensibilidad a boceprevir. Las siguientes sustituciones dobles de aminoácidos produjeron una reducción de más de 10 veces de la sensibilidad a boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N y V36M+R155K.

La actividad de boceprevir contra el replicón del VHC de genotipo 1b se redujo (2 a 8 veces) con las siguientes sustituciones de aminoácidos en el dominio de la proteasa NS3: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M y M175L. Una reducción superior a 10 veces en la susceptibilidad de boceprevir fue atribuida a las sustituciones de los aminoácidos A156S/T/V, V170A, R155W+A156G y V36M+R155K. La sustitución individual de D168V no redujo la sensibilidad a boceprevir.

En un análisis conjunto de los pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo con peginterferón alfa-2b y ribavirina durante cuatro semanas, seguido de boceprevir 800 mg tres veces al día en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina en dos ensayos clínicos de fase III, se detectaron variantes de aminoácidos asociadas a resistencia (RAV) postbasales en el 15% de los pacientes. En los pacientes tratados con boceprevir que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS) cuyas muestras fueron analizadas, en el 53% se detectaron RAV postbasales.

Las RAV postbasales detectadas con más frecuencia ( $> 25\%$  de los pacientes) en estos pacientes fueron las sustituciones de aminoácidos V36M (61%) y R155K (68%) en pacientes infectados por virus de genotipo 1a; T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) y V170A (32%) en pacientes infectados por virus de genotipo 1b.

En pacientes tratados con boceprevir, la capacidad de respuesta a interferón (definida como un descenso de la carga vírica de  $\geq 1\text{-log}_{10}$  en la Semana de Tratamiento 4) se asoció con la detección de menos RAV, detectándose RAV en el 6% de estos pacientes, en comparación con el 41% de los pacientes con una disminución de la carga vírica de  $<1\text{-log}_{10}$  en la Semana de Tratamiento 4 (mala respuesta a interferón).

En los pacientes tratados con boceprevir que no alcanzaron una RVS y con muestras postbasales en las que se analizaron las RAV, la capacidad de respuesta a interferón se asoció con la detección de menos RAV, detectándose RAV postbasales en el 31% de estos pacientes en comparación con el 69% de los pacientes con un descenso de la carga vírica en la Semana de Tratamiento 4 de  $<1\text{-log}_{10}$ .

Se detectaron RAV basales en el 8% de los pacientes por secuenciación de la población. En general, la presencia de RAV basales no pareció tener una notable asociación con la respuesta al tratamiento en pacientes que recibieron la combinación de boceprevir con peginterferón alfa-2b y ribavirina.



Sin embargo, entre los pacientes con mala respuesta a peginterferón alfa-2b/ribavirina durante las 4 semanas de período de preinclusión, la eficacia de boceprevir pareció reducirse para aquellos pacientes en los que se había detectado las variantes V36M, T54S, V55A o R155K basales. Los pacientes con estas variantes basales y respuesta reducida a peginterferón alfa-2b/ribavirina representaban aproximadamente el 1% del número total de pacientes tratados con boceprevir.

El análisis de seguimiento de los pacientes tratados con boceprevir que no alcanzaron una RVS mostró que la población salvaje del virus aumentó y que la mayoría de las variantes resistentes a boceprevir pasaron a ser indetectables tiempo después de finalizar el tratamiento con boceprevir. De los 314 pacientes, no tratados y tratados previamente, que no alcanzaron una RVS en los estudios de Fase 2/3 (P03523, P03659, P05216, y P05101) en los que las variantes resistentes a boceprevir habían surgido durante el tratamiento, el 73% (228/314) de los pacientes no tuvieron más RAV detectadas en los emplazamientos asociados con la resistencia a boceprevir mediante secuenciación de la población dentro de los 3 años posteriores al tratamiento. Entre las variantes, pasaron a ser indetectables el 91% de V36M, 98% de T54A, 71% de T54S, 78% de V55A, 76% de R155K, 92% de A156S, 96% de I/V170A, 77% de R155K+T54S y 95% de R155K+V36M, mediante secuenciación de la población. La mediana de tiempo para que todas las RAV pasaran a ser indetectables fue de 1,11 años.

De los 314 pacientes, 230 estaban infectados por el VHC de genotipo 1a y 84 estaban infectados por el VHC de genotipo 1b. El setenta por ciento (70%) (162/230) de los pacientes de genotipo 1a no tuvieron más RAV detectadas en los emplazamientos asociados con la resistencia a boceprevir mediante la secuenciación de la población. La mediana de tiempo para que todas las RAV pasaran a ser indetectables fue de 1,17 años para los de genotipo 1a. Las medianas de tiempo para que las variantes resistentes a boceprevir más relevantes observadas en pacientes de genotipo 1a (>10%) pasaran a ser indetectables fueron como se detallan a continuación: R155K+V36M, 0,69 años; V36M, 0,89 años; R155K+T54S, 1,05 años; R155K, 1,08 años; y T54S, 1,14 años. En comparación, el 79% (66/84) de los pacientes de genotipo 1b no tuvieron más RAV detectadas en los emplazamientos asociados con la resistencia a boceprevir mediante la secuenciación de la población. La mediana de tiempo para que todas las RAV pasaran a ser indetectables fue de 1,04 años para el genotipo 1b. Las medianas de tiempo para que las variantes resistentes a boceprevir más relevantes observadas en pacientes de genotipo 1b (>10%) pasaran a ser indetectables fueron como se detallan a continuación: I/V170A, 0,46 años; T54A, 0,47 años; V55A, 0,83 años; A156S, 0,89 años; y T54S, 1,11 años.

### Eficacia

La eficacia de Victrelis como tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (genotipo 1) fue evaluada en aproximadamente 1.500 pacientes adultos en los ensayos clínicos de fase III (SPRINT-2) para aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previamente o (RESPOND-2) para aquellos pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo. En ambos ensayos clínicos, la adición de Victrelis al tratamiento de referencia actual (peginterferón alfa y ribavirina) aumentó significativamente las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) con respecto al tratamiento de referencia actual solo. Se debe señalar que los análisis retrospectivos que combinan los datos de los dos estudios fundamentales han dado lugar a una posología recomendada que difiere del régimen estudiado en algunos subgrupos de pacientes.

### Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

El SPRINT-2 (P05216) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó dos pautas terapéuticas, Victrelis 800 mg por vía oral tres veces al día en combinación con PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y dosificación de la ribavirina según el peso (600-1.400 mg/día por vía oral dividido en dos veces al día)] o PR solo en pacientes adultos con hepatitis C crónica genotipo 1 del VHC con ARN-VHC detectable y que no habían recibido tratamiento con interferón alfa previamente. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 en dos cohortes (cohorte 1 N=938/raza distinta de la negra y cohorte 2/raza negra N=159) y estratificados por genotipo del VHC (1a o 1b) y carga vírica de ARN-VHC ( $\leq 400.000$  UI/ml frente a  $> 400.000$  UI/ml) a uno de los tres grupos de tratamiento siguientes:

- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 48 semanas (PR48).
- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 24 semanas. A continuación los pacientes continuaron con distintas pautas basadas en el tratamiento guiado por la respuesta (Victrelis-TGR) en la Semana de Tratamiento (ST) 8. En todos los pacientes de este grupo el tratamiento con Victrelis se limitó a 24 semanas.
  - Los pacientes con ARN-VHC indetectable en la ST 8 (respondedores precoces) y que continuaron teniendo ARN-VHC indetectable hasta la semana 24 suspendieron el tratamiento y entraron en seguimiento en la visita de la ST 28.
  - Los pacientes con ARN-VHC detectable en la ST 8 o en cualquier semana de tratamiento posterior pero posteriormente indetectable en la ST 24 (respondedores tardíos) fueron cambiados de manera ciega a placebo en la visita de la ST 28 y continuaron tratamiento con peginterferón alfa-2b + ribavirina durante otras 20 semanas, hasta una duración total de 48 semanas.
- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante cuatro semanas seguido de Victrelis 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas (Victrelis-PR48).

A todos los pacientes con ARN-VHC detectable en plasma en la ST 24 se les suspendió el tratamiento. Se definió como respuesta virológica sostenida (RVS) al tratamiento a un ARN-VHC<sup>1</sup> indetectable en el plasma en la semana 24 del seguimiento.

La adición de Victrelis a peginterferón alfa-2b y ribavirina aumentó significativamente las tasas de RVS con respecto a peginterferón alfa-2b y ribavirina solo en la cohorte conjunta (del 63% al 66% en los grupos que contenían Victrelis frente al 38% en el control con PR48) de los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (población del conjunto completo de análisis) y disminuyó la duración del tratamiento a 28 semanas en los respondedores precoces (ver Tabla 4). Un análisis secundario de los pacientes que recibieron como mínimo una dosis de Victrelis o placebo tras cuatro semanas de preinclusión con peginterferón alfa-2b y ribavirina (población por intención de tratar modificada) reflejó porcentajes de RVS en la cohorte conjunta del 67% al 68% en los grupos que contenían Victrelis frente al 40% en el control con PR48.

---

<sup>1</sup> En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml

**Tabla 4**  
**Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)<sup>‡</sup>, finalización del tratamiento (FdT) y recidiva<sup>†</sup> en**  
**pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente**

<b>Cohortes del estudio</b>	<b>Victrelis-TGR</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>PR48</b>
<b>Todos los pacientes<sup>§</sup></b>	n=368	n=366	n=363
<b>RVS<sup>‡</sup> % (n/N)</b>	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
IC 95%	(58,4; 68,2)	(61,3; 71,0)	(32,8; 42,7)
<b>FdT (ARN-VHC indetectable) % (n/N)</b>	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
IC 95%	(66,3; 75,6)	(71,3; 80,1)	(47,5; 57,8)
<b>Recidiva<sup>†</sup> % (n/N)</b>	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
IC 95%	(5,8; 12,9)	(5,6; 12,5)	(16,0; 28,3)

<sup>\*</sup>El conjunto completo de análisis (FAS) estaba formado por todos los pacientes aleatorizados (N=1.097) que recibieron al menos una dosis de algún medicamento del estudio (peginterferón alfa-2b, ribavirina o Victrelis). La media de edad de los pacientes aleatorizados era 49,1 años. La distribución de los pacientes por razas fue la siguiente: 82% blancos, 14% negros, 2% asiáticos, 1% multirracial, 1% indios estadounidenses o naturales de Alaska. La distribución de los pacientes por sexos fue: 60% varones y 40% mujeres.

<sup>†</sup>La tasa de recidiva fue el porcentaje de pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento (FdT) y detectable al final del seguimiento (FdS) entre los pacientes en los que era indetectable al FdT y con datos no ausentes de FdS.

<sup>‡</sup>RVS: definida como el ARN-VHC indetectable<sup>1</sup> en plasma a la Semana de Seguimiento (SS) 24. Si otras cifras de ARN-VHC estaban disponibles después de la SS 24, se utilizaba la última cifra disponible en el periodo posterior a la SS 24. Si dichas cifras no estaban disponibles a la SS 24 y posterior, se utilizaba la cifra de la SS 12. Las tasas de RVS con el método "ausente=fracaso" fueron prácticamente idénticas a las de la tabla: 37% para el grupo control, 62% para Victrelis-TGR, 65% para Victrelis-PR48.

<sup>§</sup>El número de pacientes con cirrosis es limitado (de los cuales 40 pacientes se trataron con Victrelis de un total de 53 pacientes).

La capacidad de respuesta a interferón (definida como un descenso de la carga vírica de  $\geq 1\text{-log}_{10}$  en la ST 4) fue un factor pronóstico de RVS. En los pacientes que demostraron capacidad de respuesta a interferón en la ST 4, el tratamiento con la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvo como resultado unas tasas de RVS del 79-81%, en comparación al 51% en los pacientes tratados con el tratamiento de referencia. En pacientes con un descenso de la carga vírica en la ST 4  $< 1\text{-log}_{10}$  (mala respuesta a interferón), el tratamiento con la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina produjo tasas de RVS del 28-38%, respectivamente, comparado con el 4% en los pacientes tratados con el tratamiento de referencia.

#### Respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes que reciben tratamiento similar hasta la semana 28

La Tabla 5 presenta la respuesta virológica sostenida por grupo de tratamiento en pacientes no tratados previamente que eran respondedores precoces y respondedores tardíos y que recibieron tratamiento similar hasta la semana 28. El 57% (208/368) de los pacientes del grupo de Victrelis-TGR y el 56% (207/366) de los pacientes del grupo de Victrelis-PR48 tenían ARN-VHC indetectable en la ST 8 comparado con el 17% (60/363) de los pacientes del grupo PR.

**Tabla 5**  
**Respuesta virológica sostenida (RVS), finalización del tratamiento (FdT) y recidiva en pacientes no tratados previamente (respondedores precoces y tardíos)**

	<b>Victrelis-TGR</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Estimación puntual de la diferencia (Victrelis-TGR menos Victrelis-PR48) [IC 95%]</b>
<b>Respondedores precoces (N=323)</b>			
RVS %, (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)	-
Recidiva %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
<b>Respondedores tardíos (N=141)</b>			
RVS %, (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 )	-
Recidiva %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Como una medida conservadora, en vista de la limitación de datos que hay en el tratamiento de pacientes respondedores tardíos no tratados previamente, se recomienda que la duración del tratamiento triple se prolongue a 32 semanas en comparación con la duración de 24 semanas ensayadas del tratamiento triple, para una duración total del tratamiento de 48 semanas.

#### Pacientes con infección simultánea por el VIH

El P05411 fue un ensayo clínico aleatorizado de fase II, doble ciego, controlado con placebo donde se comparaba Victrelis 800 mg tres veces al día por vía oral en combinación con PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y dosis de ribavirina en función del peso (600 – 1.400 mg al día por vía oral)] frente a PR solo, en pacientes infectados simultáneamente por el VIH y el VHC de genotipo 1 y que no fueron tratados previamente por infección crónica del VHC. Los pacientes fueron tratados con PR durante 4 semanas seguido de 44 semanas de PR con Victrelis o con placebo. Los pacientes estaban siendo tratados con un régimen antirretroviral, presentando infección por VIH estable (carga viral de VIH-1 < 50 copias/ml y recuento de CD4 ≥ 200 células/µl). La mayoría de los pacientes (87%; 85/98) estaban tomando un inhibidor de la proteasa (IP) del VIH potenciado con ritonavir en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH (INTI). El IP del VIH tomado con más frecuencia fue atazanavir seguido de lopinavir y darunavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 y estratificados en base a cirrosis/fibrosis y al valor basal del ARN-VHC (< 800.000 UI/ml vs. ≥ 800.000 UI/ml).

La tasa de RVS fue del 62,5% (40/64) en pacientes tratados con Victrelis en combinación con PR y del 29,4% (10/34) en pacientes tratados con PR solo (ver Tabla 6).

Dentro del número limitado de pacientes coinfectados que no alcanzaron una RVS y para los cuales se realizó una secuenciación de población, la prevalencia de RAV post-basal fue superior a la de los pacientes mono infectados del estudio SPRINT-2.

**Tabla 6**  
**Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)\*, finalización del tratamiento (FdT) y recidiva† en pacientes con infección simultánea por el VHC y el VIH no tratados previamente**

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

\* El conjunto completo de análisis (FAS) estaba formado por todos los pacientes aleatorizados (N=98) que recibieron al menos una dosis de algún medicamento del ensayo (peginterferón alfa-2b, ribavirina o Victrelis). La media de edad de los pacientes aleatorizados era 43,6 años. La distribución de los pacientes por razas fue la siguiente: 82% blancos, 18% de no-blancos, 14% negros, 3% asiáticos, 1% multirracial. La distribución de los pacientes por sexos fue: 69% varones y 31% mujeres. El ensayo incluyó 5 pacientes con cirrosis de los cuales 4 estaban en el grupo de Victrelis.

† La tasa de recidiva fue el porcentaje de pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento (FdT) y ARN-VHC detectable al final del seguimiento (FdS) entre los pacientes en los que era indetectable al FdT y con datos no ausentes de FdS.

‡ RVS: definida como el ARN-VHC indetectable<sup>1</sup> en plasma a la Semana de Seguimiento (SS) 24. La última cifra disponible en el periodo y después de la SS 24. Si dicha cifra no estaba disponible, se trasladaba la de la SS 12.

**Pacientes que no han respondido al tratamiento previo: respondedores parciales y pacientes con recidivas al tratamiento previo con interferón y ribavirina**

El RESPOND-2 (P05101) fue un ensayo aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego, que comparó dos pautas terapéuticas, Victrelis 800 mg por vía oral tres veces al día en combinación con PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y dosis de ribavirina en función del peso (600 – 1.400 mg al día) por vía oral repartida en dos dosis al día] en comparación con PR solo en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C VHC genotipo 1 con capacidad de respuesta demostrada a interferón (definida históricamente como una disminución de la carga vírica de ARN-VHC  $\geq 2 \log_{10}$  en la semana 12 o ARN-VHC indetectable al final del tratamiento previo y posteriormente ARN-VHC detectable en plasma) y en los que ha fracasado el tratamiento anterior con peginterferón alfa y ribavirina. Se excluyó a los pacientes con ausencia total de respuesta (definida históricamente por una disminución de la carga viral del ARN-VHC  $< 2 \log_{10}$  en la semana 12 al tratamiento previo). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:2:2 y estratificados en función de la respuesta a su tratamiento anterior calificado (pacientes con recidivas frente a respondedores parciales) y del subtipo de VHC (1a o 1b) de uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 48 semanas (PR48).
- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 32 semanas. A continuación los pacientes continuaron con distintas pautas basadas en el tratamiento guiado por la respuesta en la ST 8 (Victrelis-TGR). En todos los pacientes de este grupo, el tratamiento con Victrelis se limitó a 32 semanas.
  - Los pacientes con ARN-VHC indetectable en la ST 8 (respondedores precoces) y en la ST 12 completaron el tratamiento en la visita de la ST 36.
  - Los pacientes con ARN-VHC detectable en la ST 8 pero posteriormente indetectable en la ST 12 (respondedores tardíos) fueron cambiados de manera ciega a placebo en la visita de la ST 36 y continuaron tratamiento con peginterferón alfa-2b + ribavirina durante otras 12 semanas, con una duración total del tratamiento de 48 semanas.

<sup>1</sup> En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml.

- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas (Victrelis-PR48).

A todos los pacientes con ARN-VHC detectable en plasma en la ST 12 se les suspendió el tratamiento. Se definió la respuesta virológica sostenida (RVS) al tratamiento como el ARN-VHC indetectable<sup>1</sup> en el plasma en la SS 24.

La adición de Victrelis a peginterferón alfa-2b y ribavirina aumentó significativamente las tasas de RVS en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo (de 59% a 66% en los grupos que contenían Victrelis frente al 21% en el control con PR48) de los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (población del conjunto completo de análisis) y disminuyó la duración del tratamiento a 36 semanas en muchos fracasos de tratamiento previos (ver Tabla 7). Un análisis secundario de los pacientes que recibieron como mínimo una dosis de Victrelis o placebo tras las cuatro semanas de preinclusión con peginterferón alfa-2b y ribavirina (población por intención de tratar modificada) reflejó tasas de RVS del 61% al 67% en los grupos que contenían Victrelis frente al 22% en el grupo de referencia con PR48.

La consecución de una RVS se asoció con la respuesta del paciente al tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina, definida bien por la clasificación de la respuesta al tratamiento anterior o por una disminución del ARN-VHC en la ST 4 (ver Tabla 7). La respuesta en la ST 4 fue un factor pronóstico de RVS más potente que la respuesta al tratamiento anterior, permitiendo determinar la capacidad de respuesta a interferón durante el tratamiento.

**Tabla 7**  
Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)<sup>\*</sup>, finalización del tratamiento (FdT), y recidiva<sup>\*\*</sup> en los pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo

			<b>Victrelis- TGR (N=162)</b>	<b>Victrelis- PR48 (N=161)</b>	<b>PR48 (N=80)</b>
<b>Todos los pacientes<sup>§</sup></b>		RVS <sup>††</sup> %, (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
		IC 95%	(51,5; 66,2)	(59,2; 73,8)	(12,3; 30,2)
		FdT %, (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)
		IC 95%	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)
		Recidiva <sup>**</sup> %, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
		IC 95%	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)
<b>Respuesta al tratamiento previo</b>	<b>Respondedores parciales previos<sup>***</sup></b>	RVS <sup>††</sup> %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		FdT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Recidiva <sup>**</sup> %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Pacientes con recidiva previa<sup>†</sup></b>	RVS <sup>††</sup> %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		FdT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Recidiva <sup>**</sup> %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

<sup>1</sup> En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml.

			<b>Victrelis-TGR (N=162)</b>	<b>Victrelis-PR48 (N=161)</b>	<b>PR48 (N=80)</b>
<b>Respuesta en la preinclusión</b> ‡	<b>Disminución &lt; 1- log<sub>10</sub></b>	RVS <sup>††</sup> %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		FdT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Recidiva <sup>**</sup> %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
<b>(Reducción de la carga viral)</b>	<b>Disminución ≥ 1- log<sub>10</sub></b>	RVS <sup>††</sup> %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		FdT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Recidiva <sup>**</sup> %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

\* El conjunto completo de análisis (FAS) estaba formado por todos los pacientes aleatorizados (N=403) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (peginterferón alfa-2b, ribavirina o Victrelis). La media de edad de los pacientes aleatorizados era 52,7 años. La distribución de los pacientes por razas fue la siguiente: 85% raza blanca; 12% raza negra, 1% asiáticos; <1% multirracial, <1% naturales de Hawái o de otras islas del Pacífico. La distribución de los pacientes por sexos fue: 67% varones y 33% mujeres.

\*\* La tasa de recidiva fue el porcentaje de pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento (FdT) y ARN-VHC detectable al final del seguimiento (FdS) entre los pacientes en los que era indetectable al FdT y con datos no ausentes de FdS.

\*\*\* Respondedor parcial previo = paciente que no alcanzó una RVS después de 12 semanas como mínimo de tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina, pero con una disminución demostrada del ARN-VHC en la semana 12 de  $\geq 2 \log_{10}$  y que tenía ARN-VHC detectable al final del tratamiento (FdT).

† Paciente con recidiva previa = paciente que no alcanzó una RVS tras 12 semanas como mínimo de tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina, pero con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento.

‡ Once pacientes no acudieron a la evaluación (ARN-VHC) de la ST 4 y no fueron incluidos en los resultados de respuesta en la preinclusión.

†† RVS: definida como el ARN-VHC indetectable<sup>1</sup> en plasma a la semana de Seguimiento (SS) 24. Si otras cifras de ARN-VHC estaban disponibles después de la SS 24, se utilizaba la última cifra disponible en el periodo posterior a la SS 24. Si dichas cifras no estaban disponibles a la SS 24 y posterior, se utilizaba la cifra de la SS 12. Las tasas de RVS con el método "ausente=fracaso" fueron: 17/80 [21,3%] para PR48, 94/162 [58,0%] para Victrelis-TGR, 106/161 [65,8%] para Victrelis-PR48.

§ El número de pacientes con cirrosis es limitado (de los cuales 39 pacientes se trataron con Victrelis de un total de 49 pacientes).

#### Respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes que reciben tratamiento similar hasta la semana 36

La Tabla 8 presenta la respuesta virológica sostenida por grupo de tratamiento en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo que eran respondedores precoces y respondedores tardíos y que recibieron tratamiento similar hasta la semana 36.

<sup>1</sup> En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml.

Tabla 8

Respuesta virológica sostenida (RVS), finalización del tratamiento (FdT) y recidiva en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo (respondedores precoces y tardíos)

	<b>Victrelis-TGR</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Estimación puntual de la diferencia (Victrelis-TGR menos Victrelis-PR48 [IC 95%])</b>
<b>Respondedores precoces (N=144)</b>			
RVS %, (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)	-
Recidiva %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
<b>Respondedores tardíos (N=75)</b>			
RVS %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
FdT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Recidiva %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Como una medida conservadora, en vista de la limitación de datos que hay en el tratamiento de pacientes respondedores precoces ya tratados previamente, se recomienda que la duración del tratamiento se prolongue a 48 semanas en comparación con la duración de 36 semanas (TGR ensayada), con una fase de consolidación de 12 semanas de peginterferón alfa/ribavirina después del final del tratamiento triple en la semana 36.

En un estudio con peginterferón alfa-2a en los pacientes tratados previamente se obtuvieron resultados concordantes con los obtenidos en el estudio P05101 (ver sección 4.4).

Pacientes que no han respondido al tratamiento previo: pacientes con ausencia total de respuesta previa, respondedores parciales y pacientes con recidivas al tratamiento con interferón y ribavirina

El ensayo PROVIDE (P05514) fue un ensayo abierto, de cohortes donde se administró Victrelis 800 mg por vía oral tres veces al día en combinación con PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y dosis de ribavirina en función del peso (600 – 1.400 mg al día) por vía oral repartida en dos dosis al día] en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 que no alcanzaron RVS en el grupo control con PR en estudios previos en Fase 2 y 3 de tratamiento combinado con Victrelis. Los pacientes reclutados en el ensayo PROVIDE en las 2 semanas posteriores a la última dosis de PR del estudio principal recibieron Victrelis 800 mg tres veces al día + PR durante 44 semanas. Los pacientes que no se pudieron reclutar en este estudio en 2 semanas recibieron PR durante 4 semanas seguido de Victrelis 800 mg tres veces al día + PR durante 14 semanas.

Los pacientes incluidos correspondían en un 62% (104/168) al genotipo 1a y en un 38% (63/168) al genotipo 1b. El diez por ciento de los pacientes (17/168) eran cirróticos, incluyendo 3 pacientes con ausencia total de respuesta previa (6%), 2 pacientes con recidivas previas (7%) y 12 pacientes respondedores parciales previos (14%).

Las tasas de RVS para pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del ensayo (población por intención de tratar) se muestran en la Tabla 9. Las tasas de RVS para aquellos que recibieron al menos una dosis de Victrelis (esto es, excluyendo a los pacientes que abandonaron durante el periodo de preinclusión con PR) fueron de 41% para los pacientes con ausencia total de respuesta, de 67% para los respondedores parciales y de 96% para los pacientes con recidivas.



**Tabla 9**  
**Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)\*, finalización del tratamiento (FdT) y recidiva\*\* en**  
**pacientes que no han respondido al tratamiento previo**

	<b>Pacientes con ausencia total de respuesta*** en el estudio principal (52)</b>	<b>Respondedores parciales**** en el estudio principal (85)</b>	<b>Pacientes con recidivas† en el estudio principal (29)</b>	<b>Todos (168)</b>
<b>RVS§ % (n/N)</b>	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
<b>FdT % (n/N)</b>	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
<b>Recidiva** %(n/N)</b>	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

\* La población por intención de tratar (ITT) estaba compuesta por todos los pacientes (N=168) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (peginterferón alfa-2b, ribavirina, o Victrelis). La distribución de los pacientes por razas fue la siguiente: 84% de raza blanca, 13% de raza negra, 2% asiáticos y 1% otros. La distribución de los pacientes por sexo fue de 67% hombres y de 33% mujeres.

\*\* La tasa de recidiva fue el porcentaje de pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento (FdT) y ARN-VHC detectable al final del seguimiento (FdS) entre los pacientes en los que era indetectable al FdT y con datos no ausentes de FdS.

\*\*\* Paciente con ausencia total de respuesta: paciente que tenía una disminución inferior a  $2\text{-log}_{10}$  del ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina.

\*\*\*\* Respondedor parcial: paciente que no alcanzó una RVS después de 12 semanas como mínimo de tratamiento previo con peginterferón alfa-2b y ribavirina, pero con una disminución demostrada del ARN-VHC en la semana 12 de  $\geq 2\text{ log}_{10}$  y que tenía ARN-VHC detectable al final del tratamiento (FdT).

† Paciente con recidiva: paciente que no alcanzó una RVS tras 12 semanas como mínimo de tratamiento previo con peginterferón alfa-2b y ribavirina, pero con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento.

§ RVS: definida como el ARN-VHC indetectable<sup>1</sup> en plasma a la Semana de Seguimiento (SS) 24. Si otras cifras de ARN-VHC estaban disponibles después de la SS 24, se utilizaba la última cifra disponible en el periodo posterior a la SS 24. Si dichas cifras no estaban disponibles a la SS 24 y posterior, se utilizaba la cifra de la SS 12.

#### Datos de eficacia a largo plazo

Un estudio de seguimiento de 3 años en pacientes que alcanzaron una RVS con un régimen basado en Victrelis mostró que más del 99% (693/696) de los pacientes mantuvieron sus RVS (sin recidiva) hasta el final del periodo de seguimiento disponible (mediana de duración de 3,4 años).

#### Análisis exploratorio de farmacogenómica de IL28B en los estudios de fase 3 de Victrelis

Una variante genética cercana al gen que codifica el interferón lambda 3 (*IL28B* rs12979860, un cambio de C por T) es un predictor potente de respuesta a peginterferón alfa-2b/ribavirina. *IL28B* rs12979860 fue genotipado en 653 de 1.048 (62%) pacientes en SPRINT-2 (no tratados previamente) y 259 de 394 (66%) pacientes en RESPOND-2 (fracaso del tratamiento previo) [ver la sección 5.1 para las descripciones del ensayo clínico]. Los resultados de este análisis retrospectivo del subgrupo se deberían contemplar con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra y a las posibles diferencias de la población del subestudio respecto a la población del ensayo general.

<sup>1</sup> En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml.

El grado de valor añadido de boceprevir al tratamiento doble en los pacientes C/C dependerá de la probabilidad de alcanzar una RVS con el tratamiento doble solo. En pacientes C/C, el 89% de los pacientes no tratados previamente y recibiendo tratamiento triple tenían ARN-VHC indetectable hasta la ST 8 y eran candidatos para una duración más breve del tratamiento en comparación con el 52% de los pacientes no tratados previamente y que no eran C/C.

**Tabla 10**  
**Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) por genotipo *IL28B* rs12979860**

Ensayo clínico	Genotipo <i>IL28B</i> rs12979860	PR48* RVS, % (n/N)	Victrelis-TGR* RVS, % (n/N)	Victrelis-PR48* RVS, % (n/N)
<b>SPRINT-2 (pacientes no tratados previamente)</b>	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
<b>RESPOND-2 (pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo)</b>	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)

\*Ver las descripciones del ensayo clínico para cada grupo de tratamiento en sección 5.1.

Actualmente se está investigando si la respuesta viral precoz con el tratamiento y/o el genotipo *IL28B* podría identificar con fiabilidad a aquellos pacientes que es improbable que obtengan un beneficio significativo de boceprevir (tasas de RVS más altas o duración del ciclo de tratamiento más breve) añadido al tratamiento doble.

#### Uso de la reducción de la dosis de ribavirina frente al uso de eritropoyetina en el manejo de la anemia en pacientes no tratados previamente

Se realizó un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, abierto (P06086) para comparar dos estrategias en el manejo de la anemia (uso de eritropoyetina frente a la reducción de la dosis de ribavirina) en 687 pacientes, incluyendo 60 pacientes cirróticos, con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1 y no tratados previamente que desarrollaron anemia durante el tratamiento con Victrelis 800 mg por vía oral tres veces al día en combinación con PR [peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y ribavirina basada en el peso (600 - 1.400 mg al día) por vía oral repartida en dos dosis al día].

Si las concentraciones de hemoglobina sérica continuaban disminuyendo hasta  $\leq 8,5$  g/dl, los pacientes podrían ser tratados con intervenciones adicionales contra la anemia, incluyendo el uso de eritropoyetina o la reducción de la dosis de ribavirina.

Las tasas de RVS en pacientes aleatorizados a recibir reducción de la dosis de ribavirina y aleatorizados a recibir eritropoyetina fueron comparables.

**Tabla 11**  
**Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)\* y tasas de recidiva† para el uso de la reducción de la dosis de ribavirina frente al uso de eritropoyetina en el manejo de la anemia en pacientes no tratados previamente**

	Pacientes aleatorizados a recibir reducción de la dosis de ribavirina (N=249)	Pacientes aleatorizados a recibir eritropoyetina (N=251)
RVS‡ % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Recidiva % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

\* El conjunto completo de análisis (FAS) consistió en todos los pacientes que desarrollaron anemia (hemoglobina sérica de aproximadamente  $\leq 10$  g/dl dentro del período de tratamiento) y fueron aleatorizados al uso de una reducción de la dosis de ribavirina o al uso de eritropoyetina (N=500).

La media de edad de los pacientes aleatorizados fue de 49 años. La distribución por raza de los pacientes fue como sigue: 77% blancos, 19% negros y 4% otros. La distribución de los pacientes por sexos fue de un 37% de varones y un 63% de mujeres.

† La tasa de recidiva fue el porcentaje de pacientes con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento (FdT) y ARN-VHC detectable al final del seguimiento (FdS) entre los pacientes en los que era indetectable al FdT y con datos no ausentes de FdS.

‡ RVS: definida como el ARN-VHC indetectable<sup>1</sup> en plasma a la Semana de Seguimiento (SS) 24. Si otras cifras de ARN-VHC estaban disponibles después de la SS 24, se utilizaba la última cifra disponible en el periodo posterior a la SS 24. Si dichas cifras no estaban disponibles a la SS 24 y posterior, se utilizaba la cifra de la SS 12. Las tasas de RVS con el método “ausente=fracaso” fueron similares a las de la tabla: 69,9% (174/249) para pacientes aleatorizados a recibir una reducción de la dosis de ribavirina; 68,5% (172/251) para pacientes aleatorizados a recibir eritropoyetina.

Hubo 77 pacientes que recibieron  $\geq 5$  reducciones escalonadas de la dosis de ribavirina para el manejo de la anemia. Para la mayoría de estos pacientes (n=54), la menor dosis de ribavirina recibida durante al menos 14 días fue  $\geq 600$  mg/día. Un número limitado de pacientes (n=12) recibió  $\leq 200$  mg/día de ribavirina durante al menos 14 días.

La tasa de suspensión del tratamiento debido a anemia fue del 2% (5/249) en los pacientes aleatorizados a recibir una reducción de la dosis de ribavirina y del 2% (6/251) en los pacientes aleatorizados a recibir eritropoyetina. La tasa de transfusión fue del 4% (10/249) en los pacientes aleatorizados a recibir una reducción de la dosis de ribavirina y 2% (5/251) en los pacientes aleatorizados a recibir eritropoyetina.

El uso de medicamentos estimulantes de la eritropoyesis se asoció a un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos como embolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Victrelis en uno o más grupos de la población pediátrica en hepatitis C crónica vírica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras su administración oral, boceprevir se absorbió con un  $T_{\text{máx}}$  medio de 2 horas. Los aumentos del AUC,  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{\text{min}}$  en estado de equilibrio estacionario de una manera menor a la dosis proporcional y que las exposiciones individuales se superpusieron sustancialmente a dosis de 800 mg y 1.200 mg, sugieren una menor absorción a dosis más altas. La acumulación es mínima, alcanzándose el equilibrio estacionario farmacocinético tras aproximadamente 1 día con una posología de tres veces al día.

En pacientes sanos que recibieron 800 mg tres veces al día solo, la exposición a boceprevir se caracterizó por un AUC( $\tau$ ) de 6.147 ng.hora/ml, una  $C_{\text{máx}}$  de 1.913 ng/ml, y una  $C_{\text{min}}$  de 90 ng/ml. Los resultados farmacocinéticos fueron similares entre los pacientes sanos y los pacientes infectados por el VHC.

No se ha estudiado la biodisponibilidad absoluta de Victrelis.

---

<sup>1</sup> En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml.

## Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Victrelis se debe administrar con alimentos. Los alimentos aumentaron la exposición de boceprevir hasta en un 60% a la dosis de 800 mg tres veces al día cuando se administró con una comida en comparación con el estado de ayuno. La biodisponibilidad de boceprevir es independiente del tipo de comida (p. ej., rica en grasas frente a baja en grasas) o de que se tome 5 minutos antes de comer, durante la comida o inmediatamente después de terminar la comida.

## Distribución

El volumen de distribución medio aparente de boceprevir ( $V_d/F$ ) es de 772 l aproximadamente en el estado de equilibrio estacionario. La unión a proteínas plasmáticas humanas tras una dosis única de Victrelis de 800 mg es aproximadamente del 75%. Boceprevir se administra como una mezcla aproximadamente igual de dos diastereómeros que se interconvierten rápidamente en el plasma. En el estado de equilibrio estacionario, la relación de exposición para los dos diastereómeros es de aproximadamente 2:1, siendo el diastereómero predominante farmacológicamente activo.

## Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que boceprevir se metaboliza fundamentalmente por la vía de la aldo-ceto reductasa (AKR) a metabolitos reductores de cetonas que son inactivos contra el VHC. Tras una dosis única oral de 800 mg de  $^{14}\text{C}$ -boceprevir, los metabolitos circulantes más abundantes fueron una mezcla diastereomérica de metabolitos reductores de cetonas con una exposición media de aproximadamente el cuádruplo que la de boceprevir. Boceprevir experimenta también, en menor medida, metabolismo oxidativo por el CYP3A4/5.

## Eliminación

Boceprevir se elimina con una semivida media plasmática ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 3,4 horas. El aclaramiento corporal medio de boceprevir ( $CL/F$ ) es de aproximadamente 161 l/hora. Después de una dosis única de 800 mg por vía oral de  $^{14}\text{C}$ -boceprevir, aproximadamente el 79% y el 9% de la dosis se excretó en heces y en orina respectivamente, eliminándose alrededor del 8% y el 3% del radiocarbono dosificado como boceprevir en heces y en orina. Los datos indican que boceprevir se elimina fundamentalmente por el hígado.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia hepática*

En un estudio de pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática crónica estable (leve, moderada y grave), no se encontraron diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos, no recomendándose modificaciones de la dosis. Para obtener más información sobre el uso de Victrelis en pacientes con enfermedad hepática avanzada, ver sección 4.4.

### *Insuficiencia renal*

No se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) y pacientes sanos. Boceprevir no se elimina durante la diálisis. No es necesario modificar la dosis en estos pacientes y en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

### *Sexo*

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo en los ensayos clínicos de fase III en pacientes adultos.

### *Raza*

El análisis farmacocinético poblacional de Victrelis indicó que la raza no tuvo un efecto aparente en la exposición.

### *Edad*

El análisis farmacocinético poblacional de Victrelis indicó que la edad no tuvo un efecto aparente en la exposición.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En un estudio realizado en fibras de Purkinje de perro *in vitro*, boceprevir prolongó la duración del potencial de acción con dependencia de la frecuencia inversa; la relevancia clínica permanece incierta.

En estudios de toxicidad de dosis repetida, boceprevir mostró degeneración testicular en ratas con exposiciones sistémicas inferiores a la dosis terapéutica recomendada en humanos. Este efecto no se observó en ratones ni en monos.

Boceprevir no fue genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, entre los que se incluían ensayos de mutagenicidad bacteriana, linfocitos en sangre periférica humana y micronúcleos en ratón.

En estudios carcinogénicos a dos años, no se observó carcinogenicidad, aunque la incidencia de adenomas hepatocelulares aumentó, de forma no estadísticamente significativa, en ratones con exposiciones sistémicas 5,7 veces mayores que las obtenidas con la dosis terapéutica recomendada en humanos. No se observaron adenomas ni carcinomas en ratas. Los tumores hepatocelulares se consideraron debidos a la inducción enzimática y, por consiguiente, no relevantes para el ser humano.

Boceprevir o la materia derivada del medicamento mostraron ser transferidos a la leche de las ratas lactantes. La exposición a boceprevir en lactantes humanos se estima que es inferior al 1% de la dosis.

En ratas, boceprevir indujo efectos reversibles sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas hembra con unas exposiciones 1,2 veces mayores que la exposición en humanos a la dosis terapéutica recomendada. También se observó disminución de la fertilidad en ratas macho, probablemente como consecuencia de la degeneración testicular (no se ha observado degeneración testicular en ratones ni en monos). Boceprevir mostró estar desprovisto de potencial embrionario o teratogénico en ratas y conejos en dosis tóxicas para la madre.

Los datos obtenidos en ratas juveniles sugieren que el perfil farmacocinético de boceprevir puede ser diferente al de las ratas adultas, posiblemente debido a inmadurez de algunas vías metabólicas. No se dispone de datos de exposición pediátrica clínica (ver sección 4.2).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Composición de la cápsula:

Lauril sulfato de sodio  
Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Croscarmelosa de sodio  
Almidón pregelatinizado  
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

Gelatina  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)

La tinta de impresión roja contiene:

Goma laca  
Óxido de hierro rojo (E172)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

2 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservación por el farmacéutico

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservación por el paciente

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) hasta la fecha de caducidad.
  - Conservar fuera de la nevera a 30°C o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad. Después de este periodo el medicamento debe ser desechado.
- Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisteres de policlorotrifluoroetileno transparente/PVC/aluminio que contienen 4 cápsulas duras por cavidad del blister. Cada cavidad del blister está termosellada con una cubierta despegable en una configuración de 3 cavidades de blisteres por tira de blister y envasado.

Tamaños de envase: caja de 84 cápsulas duras y multienvase que contiene 336 (4 envases de 84) cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18/julio/2011

Fecha de la última renovación: 18/febrero/2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{MM/YYYY}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



#### **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes.

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

#### **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

#### **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Al momento del lanzamiento, el Titular de la Autorización de Comercialización se deberá asegurar que se proporcionan a todos los médicos que posiblemente prescriban o usen Victrelis un paquete educativo para el profesional sanitario conteniendo lo siguiente:

- Los materiales educativos para el médico (MEM)
- La ficha técnica (completa)
- El prospecto para el paciente

Los MEM deben contener los siguientes elementos fundamentales:

- Información detallada sobre el riesgo de trastornos hematológicos (especialmente anemia) asociados a Victrelis, que consista en una descripción objetiva de los trastornos hematológicos en términos de frecuencia y tiempo de aparición y los síntomas clínicos relacionados.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior con blue box

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas duras  
boceprevir

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 mg de boceprevir.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Multienvase: 336 cápsulas duras (4 envases de 84)  
84 cápsulas duras

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN



Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No presionar a través del blíster.  
Tomar con alimento.  
Tomar tres veces al día; mañana, tarde y noche.

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN****Conservación por el farmacéutico**

Conservar en nevera.

**Conservación por el paciente**

- Conservar en nevera hasta la fecha de caducidad.

Ó

- Conservar fuera de la nevera a 30°C o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad.

Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO**

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

Victrelis

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja interior sin blue box

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas duras  
boceprevir

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 200 mg de boceprevir.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

84 cápsulas duras. Componente de un multienvase que no puede venderse por separado

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN



Vía oral.  
No presionar a través del blister.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD



**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

- Conservar en nevera hasta la fecha de caducidad.
- Conservar fuera de la nevera a 30°C o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/704/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Vitreliis

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

No procede.

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Victrelis 200 mg cápsulas duras  
boceprevir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



Abrir aquí

Medicamento con autorización anulada

#### **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Victrelis 200 mg cápsulas duras boceprevir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Victrelis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Victrelis
3. Cómo tomar Victrelis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Victrelis
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Victrelis y para qué se utiliza

##### Qué es Victrelis

Victrelis contiene el principio activo boceprevir que ayuda a combatir la infección por el virus de la hepatitis C deteniendo la multiplicación del virus. Victrelis se debe tomar siempre con otros dos medicamentos. Estos medicamentos se llaman peginterferón alfa y ribavirina. Victrelis no se debe usar solo.

##### Para qué se utiliza Victrelis

Victrelis se utiliza, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (también llamada infección por el VHC) en adultos. Pueden usar Victrelis los adultos que no han recibido tratamiento previo para la infección por el VHC o que han usado previamente unos medicamentos llamados "interferones" e "interferones pegilados".

##### Cómo actúa Victrelis

Victrelis inhibe la replicación directa del virus y contribuye de este modo a la disminución de la cantidad de virus de hepatitis C del organismo.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Victrelis

##### 1. Tome Victrelis en combinación con peginterferón alfa y ribavirina:

- si es **alérgico** a boceprevir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está **embarazada**
- si sufre una enfermedad llamada "hepatitis autoinmune"
- si está tomando bepridilo, pimozida, lurasidona, midazolam oral, triazolam oral, simvastatina, lovastatina, alfuzosina, silodosina, medicamentos ergotámicos (tales como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina), lumefantrina, halofantrina, quetiapina o inhibidores de la tirosina quinasa

No tome Victrelis si presenta alguna de las circunstancias mencionadas. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Victrelis.

Aviso: Antes de que empiece a tomar Victrelis lea también la sección "No utilice" del prospecto de peginterferón alfa y de ribavirina.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Victrelis:

- si ha tenido alguna vez un problema de la sangre como **anemia** (falta de un número suficiente de glóbulos rojos sanos que son los que transportan el oxígeno en todo el cuerpo)
- si ha tenido alguna vez un problema de la sangre como neutropenia (falta de un determinado tipo de glóbulos blancos). La neutropenia afecta a la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones
- si ha tenido alguna vez un problema de la sangre como pancitopenia (una combinación de recuentos bajos de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos)
- si padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente
- si tiene insuficiencia hepática
- si tiene otro problema **de hígado** además de la infección por virus de la hepatitis C
- si tiene **VIIH** (virus de la inmunodeficiencia humana) o ha tenido alguna vez cualquier otro problema con su sistema inmunitario
- si ha recibido un trasplante de órganos
- si es portador del virus de la hepatitis C de genotipo distinto al genotipo 1
- si es un paciente que no ha respondido previamente al tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC
- si usted o alguien de su familia tiene latido cardíaco irregular, especialmente un trastorno denominado "prolongación del intervalo QT"
- si tiene unos niveles bajos de potasio (hipocaliemia)

Si presenta alguna de estas circunstancias (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Victrelis.

Se han observado reacciones alérgicas graves durante la administración de la combinación de Victrelis con ribavirina y peginterferón alfa. Consulte la sección de "Posibles efectos adversos" para más información.

### Análisis

Su médico le hará análisis de sangre regularmente. Estos análisis de sangre se realizan por una serie de razones:

- para que su médico sepa si el tratamiento le está yendo bien
- para ayudar a su médico a decidir cuánto tiempo tiene que seguir tratado con Victrelis
- para detectar efectos adversos.

### Uso de Victrelis con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta y las plantas medicinales.

En particular, no tome Victrelis si está tomando los siguientes medicamentos:

- alfuzosina y silodosina – utilizados para tratar los síntomas de una próstata agrandada
- bepridilo – utilizado para enfermedades cardíacas
- pimozida o lurasidona – utilizados para problemas de salud mental
- midazolam oral o triazolam oral – un sedante, se toma por vía oral
- estatinas – simvastatina o lovastatina
- medicamentos "ergotamínicos", como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina, usados para la migraña y las cefaleas en racimos

- lumefantrina y halofantrina – medicamentos antipalúdicos
- quetiapina – utilizado para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor
- inhibidores de la tirosina quinasa – utilizados como anticancerosos

No tome Victrelis si está tomando alguno de los medicamentos mencionados. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Victrelis.

Además, consulte también a su médico o farmacéutico si está tomando:

- medicamentos anticonceptivos - drospirenona
- medicamentos inductores de CYP3A4 (tales como el antibiótico - rifampicina y medicamentos anticonvulsivantes - carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)
- antiarrítmicos – amiodarona, quinidina
- antimicrobianos – pentamidina
- algunos neurolépticos
- antifúngicos – ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH – efavirenz, etravirina
- inhibidores de la proteasa del VIH – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- sedantes intravenosos – benzodiazepinas (por ej., alprazolam, midazolam, triazolam)
- inmunosupresores – tacrolimus, sirolimus, ciclosporina
- estatinas selectivas – atorvastatina o pravastatina
- metadona
- terapia hormonal sustitutiva – medicamentos a base de estrógenos
- un medicamento usado para disminuir la presión arterial – antagonistas del calcio (por ej., amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo)
- un medicamento usado para tratar los síntomas del agrandamiento de próstata – doxazosina y tamsulosina
- warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar la frecuencia de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

### Embarazo y lactancia

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento de Victrelis con ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por consiguiente, tanto usted como su pareja deben tomar **precauciones especiales** durante la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca embarazo:

- Si es una **mujer** en edad fértil que esté tomando ribavirina:

Debe dar un resultado negativo en un test de embarazo antes del tratamiento, cada mes durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes al final del tratamiento. Usted debe practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con su médico.

- Si es usted un **hombre** que está tomando ribavirina:

No tenga relaciones sexuales con una mujer embarazada sin **utilizar preservativo**. Esto reducirá la posibilidad de dejar ribavirina en el organismo de la mujer. Si su pareja femenina no está embarazada pero está en edad fértil, se debe realizar cada mes durante el tratamiento una prueba de embarazo y durante los 7 meses siguientes al final del tratamiento. Usted o su pareja deben practicar un control eficaz de la natalidad durante el tiempo que tome ribavirina y durante los 7 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Debe comentarlo con el médico.

Es posible que boceprevir pase a la leche materna. Si está amamantando, su médico le indicará que suspenda la lactancia o que suspenda Victrelis mientras está amamantando.

Aviso: Lea también la sección “Embarazo y lactancia” de los prospectos de peginterferón alfa y de ribavirina antes de empezar a tomar Victrelis.

### **Conducción y uso de máquinas**

Victrelis no afecta a su capacidad para conducir o para manejar herramientas o máquinas. Sin embargo, la combinación de Victrelis, peginterferón alfa y ribavirina puede hacer que se sienta cansado, mareado, con sensación de que la cabeza le da vueltas, cambios en la tensión arterial, confuso o dificultad para ver con claridad. Si ello sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

### **Victrelis contiene lactosa**

Victrelis contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que usted no puede tolerar o digerir algunos azúcares (tiene una intolerancia a algunos azúcares), como una deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Victrelis**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Cuánto hay que tomar**

La dosis recomendada de Victrelis es 4 cápsulas tres veces al día (un total de 12 cápsulas al día). Tome las cápsulas por la mañana, por la tarde y por la noche con una comida o con un tentempié. El uso sin alimentos podría comprometer seriamente el éxito del tratamiento.

### **Cómo tomar este medicamento**

- Despegue la lengüeta hasta llegar a la cápsula; no presione la cápsula a través del blíster ya que si presiona la cápsula a través del envase podría romper la cápsula.
- Tome este medicamento por la boca.
- Este medicamento se debe tomar con una comida o con un tentempié.
- Victrelis siempre se toma en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.
- La duración de la administración de estos medicamentos dependerá de su respuesta y del plan de tratamiento.

Aviso: Lea también la sección “Posibles efectos adversos” de los prospectos de peginterferón alfa y de ribavirina antes de empezar a tomar Victrelis.

### **Si toma más Victrelis del que debe**

Si toma más Victrelis del que debiera, pregunte a su médico o vaya directamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.

### **Si olvidó tomar Victrelis**

- Si olvidó tomar una dosis y faltan más de 2 horas para la dosis siguiente, tome la dosis olvidada con alimento. Luego continúe tomando las cápsulas normalmente.
- Sin embargo, si faltan menos de 2 horas para la dosis siguiente, sátese la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene dudas sobre cómo proceder, pregunte a su médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Victrelis**

No deje de tomar Victrelis a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico, ya que su tratamiento podría no funcionar.



#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

**Deje de tomar Victrelis y acuda directamente a un médico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves - podría necesitar tratamiento médico urgente:**

- dificultad para respirar o tragar, sibilancias, urticaria, picor, hinchazón de la cara, ojos, labios lengua o garganta - signos que indican una reacción alérgica.

**Otros efectos adversos son:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

**Generales:** dolores de cabeza; escalofríos, fiebre; sentirse indispuesto (náuseas); síntomas parecidos a los de la gripe; sensación de vértigo; decaimiento; incapacidad para conciliar el sueño; disminución del apetito, pérdida de peso; dificultad para respirar

**Boca, nariz o garganta:** tos; sequedad de boca; sabor raro

**Piel y cabello:** piel seca, picor, erupción cutánea; caída o debilitamiento del cabello

**Articulaciones y músculos:** debilidad inusual; articulaciones dolorosas, inflamadas; dolores musculares que no están causados por el ejercicio físico

**Estómago e intestino:** diarrea; vómitos

**Enfermedad mental:** sensación de ansiedad; sensación de profunda tristeza o de no valer nada (depresión); irritabilidad, tensión e inquietud

**Sangre:** bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), descenso del número de glóbulos rojos - los signos pueden consistir en sensación de cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio; bajo recuento de neutrófilos (neutropenia), disminución del número de glóbulos blancos - los signos pueden consistir en contraer más infecciones que lo que es habitual, incluyendo fiebre, intensos escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

**Generales:** tiritera; pérdida del conocimiento; dificultad respiratoria; sed; dificultad para dormir; dolor de cabeza palpitante; sensación general de malestar; sensación de vértigo

**Ojos u oídos:** sequedad de ojos; zumbidos en los oídos; alteraciones de la visión

**Boca, nariz o garganta:** dolor en la boca, dolor dental; dolor al tragar; sangrado nasal, congestión nasal; alteraciones del olfato; llagas y placas elevadas en la boca; sensación de sed intensa con sequedad de boca o de piel; inflamación de la glándula tiroides, el cuello o la laringe; glándula tiroidea hipoadictiva; llagas o inflamación bucal, sensación de ardor en la lengua; sensación de tensión o presión nasal, en las mejillas y detrás de los ojos - a veces con dolor palpitante, fiebre o congestión nasal (sinusitis)

**Piel y cabello:** herpes labial, hormigueo o entumecimiento de la piel; sensibilidad o sentido del tacto disminuido; erupción cutánea, erupción cutánea irregular, enrojecimiento de la piel; erupción cutánea con lesiones rojas elevadas, a veces con ampollas llenas de pus; piel caliente, dolorida y enrojecida, a veces con fiebre y escalofríos; aumento de la sudoración; enfermedad cutánea con gruesas placas de piel roja - a menudo con escamas plateadas

**Articulaciones y músculos:** espasmos musculares; sensación de cansancio, debilidad muscular, sensación gripal; dolor en la espalda, el cuello, en los brazos o las piernas

**Estómago e intestino:** dolor de estómago y en el lado superior derecho del estómago o en la espalda; sensación de ardor en el estómago, malestar estomacal; sensación de hinchazón, eructos

**Ano:** gases (flatulencia); almorranas (hemorroides); dificultad para defecar (estreñimiento)

**Urinarios:** ir al baño a orinar más a menudo de lo habitual

**Sexuales:** disminución del impulso sexual; dificultad para lograr o mantener una erección

**Enfermedad mental:** cambios de humor, agitación, pérdida de memoria, dificultad para concentrarse

**Tórax:** dificultad para respirar; molestias torácicas, dolor en el pecho; opresión en el pecho con dificultad para respirar o sibilancias (sonido silbante durante la respiración)

**Corazón o circulación:** latido cardíaco rápido o arritmico; presión arterial alta o baja

**Sangre:** descenso del número de plaquetas - los signos son la aparición de hemorragias o hematomas con más facilidad de lo habitual; niveles altos de azúcar (glucosa) en la sangre; niveles altos de triglicéridos en la sangre; niveles altos de ácido úrico en la sangre; una combinación de recuentos bajos de plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos (pancitopenia); una bajada intensa del recuento de neutrófilos (agranulocitosis)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta de 1 de cada 100 personas)

**Generales:** mareos, artritis; aumento de la tendencia a sangrar; ganglios inflamados en el cuello, la axila o la ingle; intenso ardor o dolor punzante; mayor sensibilidad a la luz, al ruido, al tacto o al sabor de las comidas; diabetes

**Ojos u oídos:** conjuntivitis; dolor de ojos; sordera; dificultades de audición; inflamación alrededor de los párpados; aumento del lagrimeo; supuración del oído o del ojo; sensación anormal alrededor de los ojos; mancha roja en el blanco de los ojos; amarillamiento del blanco de los ojos o de la piel

**Boca, nariz o garganta:** ronquera, garganta o labios secos; encías dolorosas o sangrantes; dientes sensibles o dolorosos; lengua hinchada, decolorida o con llagas; ampollas en la lengua; intenso dolor al tragar; dolor en el pecho cerca de los pulmones; el dolor en el pecho empeora al respirar profundamente; salivación descontrolada; glándula tiroidea hirsuta.

**Piel y cabello:** urticaria; herida abierta; intolerancia al calor; rostro notablemente enrojecido; palidez facial; piel amarilla; eritema solar; heridas que no cicatrizan normalmente

**Pies, manos, piernas o brazos:** sensación de dolor, entumecimiento, hormigueo o picor; coágulo sanguíneo en una vena; sensación de frío en un brazo o una pierna; inflamación dolorosa de las articulaciones más comúnmente del pie (gota)

**Estómago e intestino:** dolor en la parte inferior del estómago, pancreatitis

**Urinarios:** dolor al orinar; sensación de ardor o de dificultad para orinar; levantarse varias veces por la noche para orinar

**Recto o ano:** prurito anal; incapacidad para defecar o heces decoloridas; deposiciones más frecuentes; sangrado anal

**Sexuales:** falta de periodo menstrual; hemorragia menstrual profusa o prolongada; hemorragia uterina (es decir, hemorragia prolongada > 7 días o excesiva con frecuencia irregular o mayor a la de los intervalos normales, en mujeres menopáusicas hemorragia que ocurre al menos 6 meses hasta 1 año después del cese de los ciclos)

**Enfermedad mental:** ira, actitud o comportamiento hostil; conducta amenazante; problemas de abuso de sustancias; comportamiento anormal; confusión; ideas de suicidio; miedo intenso súbito o aprensión; ideas persecutorias; dificultad para resolver problemas

**Músculos:** dolor de huesos; dolor local o generalizado

**Tórax:** neumonía

**Corazón o circulación:** frecuencia cardíaca irregular o rápida; cardiopatía causada por falta de riego sanguíneo en el corazón

**Sangre:** niveles bajos de potasio en la sangre; niveles altos de calcio en la sangre

**Raras** (pueden afectar hasta de 1 de cada 1.000 personas)

**Generales:** dificultad para respirar y tragar; tumor del tiroides; infección de la sangre; hinchazón o bultos en órganos corporales; enfermedad que ocasiona una parálisis muscular creciente; enfermedad cerebral cuyos síntomas pueden ser dolor de cabeza y fiebre, parálisis de una parte del cuerpo, tortícolis o sensibilidad a la luz

**Ojos u oídos:** dolor de oídos

**Piel y cabello:** enrojecimiento de la piel; infección bacteriana de la piel

**Estómago e intestino:** problemas para digerir los alimentos; vómitos de sangre; vómitos, diarrea, y dolor en la parte superior derecha del estómago (abdominal) intenso

**Sexuales:** disminución de la cantidad de esperma

**Enfermedad mental:** cambios de humor; sensación de que su vida se está viniendo abajo; ver, sentir u oír cosas que no son reales (alucinaciones); pensamientos de quitarse la vida (suicidio), intento de matarse; sensación de gran felicidad (manía) y a continuación sensación de profunda tristeza o de ser indigno

**Tórax:** dificultad para respirar cuando está acostado; infección pulmonar grave, como neumonía; dolores agudos en el pecho que empeoran al respirar; dolor detrás del esternón que se extiende al cuello y a los hombros

**Corazón o circulación:** ataque al corazón; interrupción de la respiración; coágulo sanguíneo en una pierna o un brazo; disminución del flujo sanguíneo a partes del cerebro (por ejemplo, vértigos, visión doble, o debilidad a ambos lados del cuerpo)

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Piel y cabello:** Erupción cutánea intensa, la cual puede ir acompañada de fiebre, fatiga, hinchazón de la cara o glándulas linfáticas, incremento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), efectos sobre el hígado, riñones o pulmones (una reacción llamada DRESS); reacción cutánea grave, incluyendo la formación de ampollas o descamación de la piel (una reacción llamada síndrome de Stevens-Johnson)

**Riñón:** insuficiencia renal (generalmente reversible tras la finalización del tratamiento)

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Victrelis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### Conservación por el farmacéutico

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

### Conservación por el paciente

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) hasta la fecha de caducidad.

Ó

- Conservar fuera de la nevera a 30°C o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad. Después de este periodo el medicamento debe ser desechado.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Victrelis

- El principio activo es boceprevir. Cada cápsula dura contiene 200 mg de boceprevir.
- Los demás componentes son lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), gelatina y goma laca.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras tienen una cubierta de color amarillo parduzco, con el logotipo de MSD impreso en tinta roja y un cuerpo de color crema con el código "314" impreso en tinta roja

Blísteres despegables que contienen 12 cápsulas duras (tiras de blíster de 3x4 cápsulas).

Tamaños de envase: caja de 84 cápsulas duras y multienvase que contiene 336 (4 envases de 84) cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**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

**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.: +42 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

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.