

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: 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 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 que han fracasado al 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 [†])		ACCIÓN
	En la semana de tratamiento 8	En la semana de tratamiento 24	
Pacientes que no han recibido tratamiento previamente	Indetectable	Indetectable	<p><i>Duración del tratamiento = 28 semanas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación 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	<p><i>Duración del tratamiento = 48 semanas[‡]</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación Continuar con los tres medicamentos (PR + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48.
Pacientes que han fracasado al tratamiento previo	Indetectable	Indetectable	<p><i>Duración del tratamiento = 48 semanas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación Continuar con los tres medicamentos (PR + Victrelis) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48
	Detectable	Indetectable	

***Pautas para la interrupción del tratamiento**
Si el paciente tiene un ARN del 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 del VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta de los tres medicamentos.
[†]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.
[‡]Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos (ver sección 5.1).

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).

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.

Poblaciones especiales

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. Victrelis no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de Victrelis 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).

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

Victrelis, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con hepatitis autoinmune.

- Administración simultánea con medicamentos cuya eliminación depende 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 triazolam administrados por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa 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 Victrelis 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). Deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las Semanas de Tratamiento 4 y 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia (ver sección 4.8).

Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina.

Neutropenia

La adición de Victrelis 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 Victrelis que en el grupo control. Por tanto, el recuento de neutrófilos debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma regular. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones.

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

En comparación con la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de Victrelis 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.

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).

Uso en pacientes con ausencia total de respuesta previa

Basándose en un análisis retrospectivo realizado recalificando a los pacientes en función de su respuesta virológica al tratamiento en la semana de tratamiento 4 (usando el período de preinclusión de peginterferón alfa/ribavirina) comparado con el basal, los pacientes con ausencia total de respuesta podrían obtener algún beneficio al añadir Victrelis al tratamiento doble. Sin embargo, esto no puede ser cuantificado de forma fiable a partir del análisis retrospectivo. Además, todavía está por establecerse el tratamiento óptimo de los pacientes con ausencia total de respuesta y en el futuro podría requerirse una combinación antiviral.

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 proteasa del VHC administrados con posterioridad, incluido el retratamiento con Victrelis.

Uso en pacientes con infección simultánea por el VIH

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 genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC. Hay en curso ensayos clínicos en pacientes con tratamiento antirretroviral de combinación (incluyendo inhibidores de la proteasa del VIH potenciados) que proporcionarán datos de eficacia y seguridad en estos pacientes y además permitirán determinar la relevancia clínica de las interacciones farmacocinéticas entre boceprevir y los medicamentos antirretrovirales. Para los datos sobre interacciones medicamentosas con medicamentos antirretrovirales en sujetos sanos, 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.

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.

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 simultáneo de Victrelis con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) (ver sección 4.5).

Uso en pacientes con trastornos hereditarios raros

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

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).

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 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.

Victrelis es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración simultánea 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 simultáneamente 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, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa 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 simultáneamente con inhibidores de la AKR.

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

Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolépticos.

Tabla 2
Datos de interacciones farmacocinéticas

Medicamentos por área terapéutica	Interacción* (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (ketoconazol 400 mg dos veces al día + Victrelis 400 mg en dosis única)	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A	Se debe tener precaución cuando boceprevir se combina con ketoconazol o antifúngicos azólicos (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiada	
Antirretrovirales		
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)		
Tenofovir (tenofovir 300 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 8%** boceprevir C _{max} ↔ 5% boceprevir C _{min} ↔ 8% tenofovir AUC ↔ 5% tenofovir C _{max} ↑ 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 simultánea
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
Efavirenz (efavirenz 600 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 19%** boceprevir C _{max} ↔ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↔ 20% efavirenz C _{max} ↔ 11%	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.
<i>Inhibidores de la proteasas del VIH (IP)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 5% boceprevir C _{max} ↔ 7% boceprevir C _{min} ↔ 18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C _{max} ↓ 25% atazanavir C _{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C _{max} ↓ 27% ritonavir C _{min} ↓ 45%	La administración simultánea 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 simultánea 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 un incremento de la vigilancia clínica y de los valores de laboratorio.
Darunavir/Ritonavir (darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{max} ↓ 25% boceprevir C _{min} ↓ 35% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{max} ↓ 36% darunavir C _{min} ↓ 59% ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C _{max} ↔ 13% ritonavir C _{min} ↓ 45%	No se recomienda administrar simultáneamente darunavir/ritonavir y Victrelis.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción* (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Lopinavir/Ritonavir (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C _{max} ↓ 50% boceprevir C _{min} ↓ 57% lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C _{max} ↓ 30% lopinavir C _{min} ↓ 43% ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C _{max} ↔ 12% ritonavir C _{min} ↓ 42%	No se recomienda administrar simultáneamente lopinavir/ritonavir y Victrelis.
Ritonavir (ritonavir 100 mg al día + Victrelis 400 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↔ 4%	Las concentraciones de boceprevir disminuyen cuando se administra boceprevir con ritonavir solo.
<i>Inhibidor de la integrasa</i>		
Raltegravir	No estudiada	Basándose en datos teóricos, no se espera que la combinación de boceprevir y raltegravir produzca interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, a la espera de datos adicionales, se prestará especial atención al uso de la combinación.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Drospirenona/Etinilestradiol: (drospirenona 3 mg al día + etinilestradiol 0,02 mg al día + Victrelis 800 mg tres veces al día)	drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona C _{max} ↑ 57% etinilestradiol AUC ↓ 24% etinilestradiol C _{max} ↔ (drospirenona - inhibición de CYP3A4/5)	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.
SEDANTES		
Midazolam (administración oral) (4 mg en dosis oral única + Victrelis 800 mg tres veces al día)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (inhibición de CYP3A4/5)	Está contraindicada la administración simultánea de midazolam y triazolam oral con Victrelis (ver sección 4.3).
Triazolam (administración oral)	Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A4/5)	

Medicamentos por área terapéutica	Interacción* (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
Alprazolam, midazolam, triazolam (administración intravenosa)	Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A4/5)	Se vigilará estrechamente la posible depresión respiratoria y/o sedación prolongada durante la administración simultánea de Victrelis con benzodiazepinas por vía intravenosa (alprazolam, midazolam, triazolam). Se considerará el ajuste de la dosis de la benzodiazepina.
<i>Inmunosupresores</i>	No estudiada	Se recomienda vigilancia terapéutica cuando se administre Victrelis con sustratos del CYP3A4/5 con un margen terapéutico estrecho (por ej., tacrolimus, ciclosporina). Algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de su dosis de inmunosupresor cuando se inicia o se suspende Victrelis para garantizar unos niveles en sangre clínicamente eficaces.
<i>Estatinas</i> (por ej., simvastatina y atorvastatina)	No estudiada	Se recomienda vigilancia terapéutica cuando se administre Victrelis con simvastatina o atorvastatina, sustratos del CYP3A4/5 con un margen terapéutico estrecho. Algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de su dosis de estatina cuando se inicia o se suspende Victrelis para garantizar unos niveles en sangre clínicamente eficaces.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción* (mecanismo de acción teórico, si se conoce)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea
<i>Metadona</i>	No estudiada	Se recomienda vigilancia terapéutica cuando se administre Victrelis con sustratos del CYP3A4/5 con un margen terapéutico estrecho. Algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de su dosis de metadona cuando se inicia o se suspende Victrelis para garantizar unos niveles en sangre clínicamente eficaces.
<p>* Interacción de Victrelis con otros medicamentos (variación en el cálculo de la proporción media de Victrelis en combinación con el medicamento concomitante/Victrelis en monoterapia): ↓ es igual a una disminución en el cálculo de la proporción media >20%; ↑ es igual a un aumento en el cálculo de la proporción media >25%; sin efecto (↔) igual a una disminución en el cálculo de la proporción media del ≤ 20% o un aumento en el cálculo de la proporción media ≤ 25%.</p> <p>** 0-8 horas</p>		

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 se dispone de datos relativos al uso de Victrelis en mujeres embarazadas.

Cuando se usa boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos. Para más información, consultar la ficha técnica de ribavirina y peginterferón alfa.

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/abstenerse del tratamiento con Victrelis tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

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 usar 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

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 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de un ensayo clínico 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.

Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación por Órganos y Sistemas (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 $< 1/1.000$).

Tabla 3

Reacciones adversas de la combinación de Victrelis con peginterferón alfa-2b y ribavirina notificadas durante los ensayos clínicos[†] y [‡]

Clasificación por órganos o sistemas	REACCIONES ADVERSAS
Infecciones e infestaciones	
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
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Raras:	Neoplasia de tiroides (nódulos)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia*, neutropenia*
Frecuentes	Leucopenia*, trombocitopenia*
Poco frecuentes:	Diátesis hemorrágica, linfadenopatía, linfopenia
Raras:	Hemólisis
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Sarcoidosis*, porfiria no aguda
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Bocio, hipotiroidismo
Poco frecuentes:	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito*
Frecuentes:	Deshidratación*, hiperglucemia*, hipertrigliceridemia, hiperuricemia

Clasificación por órganos o sistemas	REACCIONES ADVERSAS
Poco frecuentes:	Hipocaliemia*, trastornos del apetito, diabetes mellitus, gota, hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	
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
Trastornos del sistema nervioso	
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
Trastornos oculares	
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
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Acúfenos
Poco frecuentes:	Sordera*, molestias en el oído, audición alterada
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia*, arritmia, trastornos cardiovasculares
Raras:	Infarto agudo de miocardio*, fibrilación auricular*, arteriopatía coronaria*, pericarditis*, derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión*, hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis venosa profunda*, rubor, palidez, frialdad periférica
Raras:	Trombosis venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos*, disnea*
Frecuentes:	Epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, congestión del tracto respiratorio, congestión sinusal, 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

Clasificación por órganos o sistemas	REACCIONES ADVERSAS
Trastornos gastrointestinales	
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
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia
Raras:	Colecistitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia
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
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Poco frecuentes:	Disuria, nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Poco frecuentes:	Amenorrea, menorragia, metrorragia
Raras:	Aspermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
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
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso

Clasificación por órganos o sistemas	REACCIONES ADVERSAS
Poco frecuentes:	Soplo cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca
* 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 (26%) 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 ≤ 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.

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 resistencia a boceprevir se tipificó en pruebas bioquímicas y del replicón. En las pruebas del replicón, las siguientes variantes de aminoácido asociadas a resistencia importante (RAV) redujeron la potencia de boceprevir (2 – 16 veces): V36M, T54A, R155K, A156S y V170A. Se observó una pérdida de potencia (> 50 veces) con las siguientes variantes de aminoácidos asociados a resistencia: A156T. Es digno de mención que los replicones portadores de la variante A156T son menos adecuados que los portadores de otras RAV. Se obtuvieron resultados similares con boceprevir en los estudios enzimáticos de NS3 *in vitro*, donde las RAV V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S y V170A redujeron la potencia de Victrelis (2 – 17 veces). La pérdida de potencia asociada a A156T fue de > 50 veces. El múltiplo del aumento de la resistencia producido por las RAV dobles fue aproximadamente igual al producto de las resistencias vinculadas a cada RAV por separado.

En un análisis conjunto de los pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de los que había fracasado un tratamiento previo que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina durante cuatro semanas seguido de Victrelis 800 mg tres veces al día en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina en dos ensayos clínicos de fase III, se detectaron RAV postbasales en el 15% de los pacientes. En los pacientes tratados con Victrelis 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 y T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) y V170A (32%) en pacientes infectados por virus de genotipo 1b.

En pacientes tratados con Victrelis, 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 Victrelis 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 68% 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 7% 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 Victrelis 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 Victrelis pareció reducirse para aquellos pacientes en los que se había detectado las variantes V36M, T54A, 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 Victrelis. La presencia de RAV basales no pareció tener una notable asociación con la respuesta al tratamiento en pacientes que recibieron la combinación de Victrelis con interferón alfa-2b y ribavirina.

La persistencia de RAV fue examinada en un análisis de los datos procedentes de un estudio de seguimiento a largo plazo actualmente en marcha sobre los pacientes de estos ensayos clínicos de fase III que no alcanzaron una RVS. Durante un período de 6 a 14 meses después del tratamiento, la mayoría de los pacientes (68% a 94%) eran portadores de RAV que fueron indetectables en la secuenciación de la población.

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 del 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 (≤ 400.000 UI/ml frente a > 400.000 IU/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 del VHC indetectable en la ST 8 (respondedores precoces) y que continuaron teniendo ARN del VHC indetectable hasta la semana 24 suspendieron el tratamiento y entraron en seguimiento en la visita de la ST 28.
 - Los pacientes con ARN del 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 del 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 del VHC¹ 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.

Tabla 4
Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)[‡], finalización del tratamiento (FdT) y recidiva[†] en pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente

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

*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.

† La tasa de recidiva fue el porcentaje de pacientes con ARN del 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.

‡ RVS: La última cifra disponible del periodo de seguimiento o después de la Semana de Seguimiento (SS) 24. Si dicha cifra no estaba disponible, se trasladaba la de la SS 12. Las tasas de RVS24 (RVS con el método "ausentes=fracaso") fueron prácticamente idénticas. Todos los pacientes: 37% control; 62% Victrelis-TGR, 65% Victrelis-PR48.

§ El número de pacientes con cirrosis es limitado (n=40).

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 capacidad de respuesta a interferón), el tratamiento con la combinación de

¹ 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

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% (204/366) de los pacientes del grupo de Victrelis-PR48 tenían ARN del 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)

	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	Estimación puntual de la diferencia (Victrelis-TGR menos Victrelis-PR48) [CI 95%]
Respondedores precoces (N=323)			
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)	-
Respondedores tardíos (N=141)			
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 28 semanas ensayadas del tratamiento triple, para una duración total del tratamiento de 48 semanas.

Pacientes que no han respondido al tratamiento previo

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 repartido 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 del 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 (recidivantes frente a no respondedores) 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 del 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.
- 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 del 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 del VHC indetectable¹ en el plasma en la SS 24.

La adición de Victrelis a peginterferón 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 6). 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 6). 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 6

Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS)^{*}, finalización del tratamiento (FdT), y recidiva^{} en los pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo**

		Victrelis-TGR (N=162)	Victrelis-PR48 (N=161)	PR48 (N=80)	
Todos los pacientes[§]		RVS ^{††} % (n/N) IC 95%	59 (95/162) (51,5; 66,2)	66 (107/161) (59,2; 73,8)	21 (17/80) (12,3; 30,2)
		FdT %, (n/N) IC 95%	70 (114/162) (63,3; 77,4)	77 (124/161) (70,5; 83,5)	31 (25/80) (21,1; 41,4)
		Recidiva ^{**} %, (n/N) IC 95%	15 (17/111) (8,6; 22,0)	12 (14/121) (5,9; 17,3)	32 (8/25) (17,3; 50,3)
Respuesta al tratamiento previo	No respondedores previos^{***}	RVS ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		FdT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Pacientes con recidiva previa[†]	RVS ^{††} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		FdT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Respuesta en la preinclusión[‡]	Disminución < 1-log₁₀	RVS ^{††} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		FdT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)

¹ 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.

(Reducción de la carga viral)	Disminución $\geq 1\text{-log}_{10}$	RVS ^{††} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		FdT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Recidiva ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)
*El conjunto de análisis completo (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 Hawai 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.					
*** No respondedor previo = 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 $\geq 2 \log_{10}$.					
† Paciente con recidiva previa = 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.					
‡ 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.					
†† Respuesta virológica sostenida (RVS): La última cifra disponible del periodo de seguimiento y después de la semana de seguimiento (SS) 24. Si dicha cifra no estaba disponible se trasladaba la de la SS 12. Las tasas de RVS (RVS con el método "ausente=fracaso") fueron: 17/80 [21,3%] con PR48, 94/162 [58,0%] con Victrelis-TGR, 106/161 [65,8%] con Victrelis-PR48.					
§ El número de pacientes con cirrosis es limitado (n=39).					

Respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes que reciben tratamiento similar hasta la semana 36
La Tabla 7 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.

Tabla 7
Respuesta virológica sostenida (RVS), finalización del tratamiento (FdT) y recidiva en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo (respondedores precoces y tardíos)

	Victrelis-TGR	Victrelis-PR48	Estimación puntual de la diferencia (Victrelis-TGR menos Victrelis-PR48 [IC 95%])
Respondedores precoces (N=144)			
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)	-
Respondedores tardíos (N=75)			
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).

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 se fue genotipado en 653 de 1.048 (62%) pacientes en SPRINT-2 (previamente no tratados) 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 deberían contemplarse 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.

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 del 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 8
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)
SPRINT-2 (pacientes no tratados previamente)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo)	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.

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_{max} medio de 2 horas. Los aumentos del AUC, C_{max} y C_{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(τ) de 6.147 ng.hora/ml, una C_{max} de 1.913 ng/ml, y una C_{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.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Victrelis debe administrarse 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 (Vd/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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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. Victrelis, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado en pacientes con cirrosis que tengan una puntuación de Child-Pugh > 6 (clases B y C) (ver sección 4.3).

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.
- 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 blister original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de policlorotrifluoroetileno transparente/PVC/aluminio que contienen 4 cápsulas duras por cavidad del blíster. Cada cavidad del blíster está termosellada con una cubierta despegable en una configuración de 3 cavidades de blísteres por tira de blíster 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

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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Al momento del lanzamiento, el Titular de la Autorización de Comercialización deberá asegurarse 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.

• OTRAS CONDICIONES

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluida en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 2.4 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Obligación de llevar a cabo las medidas post-comercialización exigidas

El TAC debe adoptar, dentro de los plazos establecidos, las siguientes medidas:

El Titular de la Autorización de Comercialización debe proporcionar los resultados del estudio P06086 para justificar aún más el impacto del tratamiento de la anemia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Victrelis. Los resultados del estudio P06086 se presentarán en abril de 2012.

El Titular de la Autorización de Comercialización debe justificar aún más el grado de valor añadido de Victrelis en función de la probabilidad de alcanzar una RVS con el tratamiento doble sólo, basado en los factores predictivos de capacidad de respuesta a interferón (IL28B). El TAC proporcionará los resultados de un estudio que aborde este problema en mayo de 2014 de acuerdo con un protocolo acordado.

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 del alcance y de la vista 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.
- 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

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

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Victrelis

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 blíster
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 del alcance y de la vista 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

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

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILE

Vitreliis

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Victrelis 200 mg cápsulas duras
boceprevir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS



Abrir aquí

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Victrelis 200 mg cápsulas duras boceprevir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Victrelis y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Victrelis
3. Cómo tomar Victrelis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Victrelis
6. 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 de 18 años en adelante.

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 actúa disminuyendo la cantidad de VHC del organismo.

2. ANTES DE TOMAR VICTRELIS

No tome Victrelis en combinación con peginterferón alfa y ribavirina:

- si es **alérgico** (hipersensible) a boceprevir o a cualquiera de los demás componentes de Victrelis (enumerados en la sección 6)
- si está **embarazada**
- si tiene un problema **hepático** grave (distinto a la hepatitis C)
- si sufre una enfermedad llamada "hepatitis autoinmune"
- si está tomando bepridilo, pimozida, midazolam oral, triazolam oral, medicamentos ergotamínicos (tales como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina), lumefantrina, halofantrina 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.

Tenga especial cuidado con Victrelis

Antes de tomar el medicamento, consulte a su médico o farmacéutico:

- 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)
- 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 tiene otro problema **de hígado** además de la infección por virus de la hepatitis C
- si no ha respondido a un tratamiento previo y se le ha dicho que es un paciente que muestra ausencia total de respuesta
- si tiene **VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana) o ha tenido alguna vez cualquier otro problema con su sistema inmunitario
- ha recibido un trasplante de órganos
- es portador del virus de la hepatitis C de genotipo distinto al genotipo 1
- 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"
- 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.

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta y las plantas medicinales.

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

- bepridilo – utilizado para enfermedades cardíacas
- pimozida – utilizado para problemas de salud mental
- midazolam oral o triazolam oral – un sedante, se toma por vía oral
- medicamentos "ergotamínicos", como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina, usados para la migraña y las cefaleas en racimos
- lumefantrina y halofantrina – medicamentos antipalúdicos
- 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 (que contienen drospirenona)
- medicamentos inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)
- antiarrítmicos – amiodarona, quinidina
- antimicrobianos – pentamidina
- algunos neurolépticos

- antifúngicos – ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa – efavirenz
- inhibidores de la proteasa del VIH – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- inhibidor de la integrasa – raltegravir
- sedantes intravenosos – benzodiazepinas (por ej., alprazolam, midazolam, triazolam)
- inmunosupresores – tacrolimus, ciclosporina
- estatinas – simvastatina o atorvastatina
- metadona

Embarazo y lactancia

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento de Victrelis con ribavirina y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. Las pacientes tratadas y sus parejas deben usar dos métodos anticonceptivos efectivos cuando se usa boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

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.

Información importante sobre alguno de los componentes de Victrelis

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 Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR VICTRELIS

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de Victrelis indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto hay que tomar

La dosis habitual de Victrelis son 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

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 debiera

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, sáltese 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 producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Victrelis 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, sibilancias o urticaria - signos que indican una reacción alérgica.

Otros efectos adversos son:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)

Generales: dolores de cabeza; escalofríos, fiebre; sentirse indisposto (náuseas); síntomas parecidos a los de la gripe; sensación de vértigo; 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: descenso del número de glóbulos rojos - los signos pueden consistir en sensación de cansancio, dolores de cabeza, dificultad para respirar al hacer ejercicio; 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 (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)

Generales: tiritera; pérdida del conocimiento; dificultad respiratoria, decaimiento; 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 tiroidea, el cuello o la laringe; 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; 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 arrítmico; 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

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)

Generales: pérdida del conocimiento; 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

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

Boca, nariz o garganta: ronquera, garganta o labios secos; encías dolorosas o sangrantes; dientes sensibles o dolorosos; lengua hinchada, descolorida 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, amarilleamiento del blanco de los ojos o de la piel

Piel y cabello: urticaria; aumento de la sudoración; 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

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 descoloridas; deposiciones más frecuentes; hemorroides o sangrado anal

Sexuales: falta de periodo menstrual; hemorragia menstrual profusa o prolongada; hemorragia uterina

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 riego sanguíneo en el corazón

Sangre: potasio elevado en la sangre

Raras (afectan a menos 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; mala visión o visión borrosa

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

Estómago e intestino: problemas para digerir los alimentos; vómitos de sangre; diarrea, calambres o dolor estomacal (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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE VICTRELIS

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

No utilice Victrelis después de la fecha de caducidad que aparece en el envase 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.
 - 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 los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. 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:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38693 (+32 (0)2 7766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38693 (+32 (0)2 7766211)
dpoc_belux@merck.com

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

Danmark

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 800 9999000
(+31 (0) 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@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 67364 224
msd_lv@merck.com

Lietuva

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@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 and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

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