

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 29 JUN 2012 </div>
N° Ref.: <u>RF311806/11</u> N° Registro: <u>F-19514/12</u> Firma Profesional: _____

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VICTRELIS CAPSULAS 200 mg****1 INDICACIONES Y USO**

VICTRELIS[®] (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección crónica por genotipo 1 del virus de la hepatitis C, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos (18 años de edad y más) con enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis, que no fueron tratados previamente o cuyas terapias previas con interferón y ribavirina fracasaron [véase Estudios Clínicos (14)].

Se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la administración de VICTRELIS para el tratamiento de la infección crónica producida por el virus de la hepatitis C:

- VICTRELIS no debe utilizarse como monoterapia y sólo debe usarse en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.
- No se ha estudiado la eficacia de VICTRELIS en pacientes cuyas terapias previas han fracasado con un régimen de tratamiento que incluye VICTRELIS u otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (HCV).
- No se ha estudiado VICTRELIS en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en pacientes que tienen antecedentes documentados de exhibir una respuesta nula (una reducción menor de 2-log_{10} del ARN del HCV en la semana 12 de tratamiento) con la terapia previa con peginterferón alfa y ribavirina. Los estudios clínicos incluyeron sujetos que respondieron mal al interferón. Se prevé que los sujetos con una reducción menor a $0,5\text{-log}_{10}$ del ARN del HCV en la carga viral en la Semana 4 de Tratamiento con peginterferón alfa más ribavirina solos presenten una respuesta nula (una reducción menor a 2-log_{10} en la carga viral en la Semana 12 de Tratamiento) a la terapia con peginterferón alfa y ribavirina [véase Estudios Clínicos (14)].
- Los pacientes que responden mal al interferón y que fueron tratados con VICTRELIS en combinación con peginterferón alfa y ribavirina presentan una probabilidad más baja de obtener una respuesta virológica sostenida (SVR) y una tasa más alta de detección de variantes asociadas a resistencia con un fracaso del tratamiento, comparados con aquellos pacientes que muestran una mayor respuesta al peginterferón alfa y ribavirina [véase Microbiología (12.4) y Estudios Clínicos (14)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

VICTRELIS debe administrarse en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. La dosis de VICTRELIS es 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) tres veces al día (cada 7-9 horas) con alimentos [una comida o tentempié] (véase la Tabla 1). **La dosis máxima diaria es de 2400 mg.** Consulte los insertos de los envases de peginterferón alfa y ribavirina para obtener instrucciones sobre la administración de esos medicamentos.

Las siguientes recomendaciones de dosis difieren para algunos subgrupos respecto de la dosis estudiada en los estudios clínicos de Fase 3 [véase Estudios Clínicos (14)]. Se recomienda una Terapia Guiada por la Respuesta (RGT) en la mayor parte de los individuos, aunque se recomienda una administración más prolongada en subgrupos específicos (por ejemplo, pacientes con cirrosis).

2.1 Terapia de Combinación con VICTRELIS: Pacientes que no presentan cirrosis que no han sido tratados previamente o que respondieron anteriormente en forma parcial o tuvieron una recaída luego de una terapia con interferón y ribavirina

- Iniciar terapia con peginterferón alfa y ribavirina por 4 semanas (Semanas de Tratamiento 1-4).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF311806/11

Reg.ISP N° F-19514/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

- Agregar 800 mg de VICTRELIS (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral tres veces al día (cada 7-9 horas) al régimen de peginterferón alfa y ribavirina después de 4 semanas de tratamiento. Sobre la base de los niveles de HCV-RNA del paciente en la Semana de Tratamiento (TW) 8, TW12 y TW24, utilizar las siguientes pautas de Terapia Guiada por la Respuesta (RGT) con el fin de determinar la duración del tratamiento (véase Tabla 1).

Tabla 1

Duración de la terapia utilizando las pautas de la Terapia Guiada por la Respuesta (RGT) en pacientes que no presentan cirrosis que no han sido tratados previamente o que respondieron previamente en forma parcial o tuvieron una recaída luego de una terapia de interferón y ribavirina

	DETERMINACIONES* (Resultados del nivel de HCV-RNA ¹)		RECOMENDACIONES
	Semana 8 de tratamiento	Semana 24 de tratamiento	
Pacientes no tratados previamente	Indetectable	Indetectable	Complete el tratamiento con los tres medicamentos hasta la semana 28.
	Detectable	Indetectable	1. Continúe con los tres medicamentos hasta la semana 36; y después 2. Administre peginterferón alfa y ribavirina hasta la semana 48.
Pacientes que respondieron previamente en forma parcial o tuvieron una recaída	Indetectable	Indetectable	Complete el tratamiento con los tres medicamentos hasta la semana 36.
	Detectable	Indetectable	1. Continúe con los tres medicamentos hasta la semana 36; y después 2. Administre peginterferón alfa y ribavirina hasta la semana 48.

***FALLA DEL TRATAMIENTO**

Si el paciente presenta resultados del nivel de HCV-RNA mayor o igual a 100 UI/ml en la TW12, entonces discontinuar el régimen de tratamiento con los tres medicamentos. Si el paciente tiene confirmado un nivel detectable de HCV-RNS en la TW24, entonces discontinuar el régimen de tratamiento con los tres medicamentos.

¹En los estudios clínicos, el nivel de HCV-RNA en plasma se midió utilizando un ensayo COBAS® TaqMan® de Roche con un límite inferior de cuantificación de 25 UI/ml y un límite de detección de 9,3 UI/ml. Véase Advertencias y Precauciones (5.5) para obtener una descripción de las recomendaciones del ensayo de HCV-RNA.

La Terapia Guiada por la Respuesta no se estudió en sujetos que presentaron una reducción menor a 2 log₁₀ en el nivel de HCV-RNA en la semana 12 de tratamiento durante la terapia previa con peginterferón alfa y ribavirina. Si se les considera para el tratamiento, estos sujetos debieran recibir 4 semanas de peginterferón alfa y ribavirina seguido de 44 semanas con 800 mg de VICTRELIS por vía oral tres veces al día (cada 7-9 horas) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Además, se debe considerar administrar en pacientes previamente no tratados que responden mal al interferón (según lo determinado en la TW4) peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas seguido de 44 semanas con 800 mg de VICTRELIS por vía oral tres veces al día (cada 7-9 horas) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina con el fin de maximizar las tasas de Respuesta Viral Sostenida (SVR) [véase Estudios Clínicos (14)].

2.2 Terapia de Combinación con VICTRELIS: Pacientes con Cirrosis

Los pacientes con cirrosis compensada deben recibir 4 semanas de peginterferón alfa y ribavirina seguido de 44 semanas con 800 mg de VICTRELIS por vía oral tres veces al día (cada 7-9 horas) en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

2.3 Modificación de la Dosis

No se recomienda reducir la dosis de VICTRELIS.

Si un paciente presenta una reacción adversa seria potencialmente relacionada con peginterferón

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

alfa y/o ribavirina, se debe reducir la dosis de estos medicamentos o bien discontinuar su administración. Consulte los insertos del Envase de peginterferón alfa y ribavirina para obtener más información acerca de cómo reducir y/o discontinuar la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. VICTRELIS no debe administrarse en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina.

2.4 Discontinuación de la Administración de la Dosis Basado en la falla del Tratamiento

La discontinuación de la terapia se recomienda en todos los pacientes con 1) niveles de HCV-RNA mayores o iguales a 100 UI/ml en la TW12; o 2) niveles de HCV-RNA detectables y confirmados en la TW24.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

Cápsulas de 200 mg de VICTRELIS.

4 CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones al uso de peginterferón alfa y ribavirina también se aplican al tratamiento de combinación con VICTRELIS.

El tratamiento de combinación con VICTRELIS está contraindicado en:

- Mujeres embarazadas y hombres cuyas parejas están embarazadas debido a los riesgos de defectos de nacimiento y muerte fetal asociados con la ribavirina [*Advertencias y Precauciones (5.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].
- La administración concomitante con medicamentos que son muy dependientes del sistema CYP3A4/5 en lo que respecta a la depuración (clearance) y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos serios y/o potencialmente fatales, incluyendo aquellos enumerados en la Tabla 2 [*véase también Interacciones Medicamentosas (7)*].
- La administración concomitante con potentes inductores del sistema CYP3A4/5, donde las concentraciones plasmáticas de boceprevir reducidas significativamente podrían estar asociadas con una reducción de la eficacia, incluyendo aquellos enumerados en la Tabla 2 [*véase también Interacciones Medicamentosas (7)*].

**Tabla 2 Medicamentos que están
contraindicados con VICTRELIS**

Clase Farmacológica	Medicamentos dentro de la Clase que están Contraindicados con VICTRELIS	Comentarios Clínicos
Antagonista de receptores alfa 1 adrenérgicos	Alfuzosina	Aumentos de las concentraciones de alfuzosina puede resultar en hipotensión.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Pueden conducir a una pérdida de la respuesta virológica a VICTRELIS
Antimicrobianos	Rifampicina	Puede conducir a una pérdida de la respuesta virológica a VICTRELIS
Derivados del ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumentan el riesgo de toxicidad aguda debido al ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agentes que Favorecen la Motilidad GI	Cisapride	Aumenta el riesgo de arritmias cardíacas.
Productos Herbarios	Hierba de San Juan (hypericum perforatum)	Puede conducir a una pérdida de la respuesta virológica a VICTRELIS.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumentan el riesgo de miopatías, incluyendo rabdomiolisis.
Anticonceptivos orales	Drospirenona	Aumenta el riesgo de hipercalcemia.
Inhibidores de la Enzima PDE5	Sildenafil o Tadalafil cuando se utilizan para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar*	Aumenta el riesgo de eventos adversos asociados con inhibidores de la enzima PDE5, incluyendo anomalías visuales, hipotensión, prolongación de la erección y síncope.
Neurolépticos	Pimozida	Aumenta el riesgo de arritmias cardíacas.
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam; midazolam [†] administrado por vía oral	Prolongación o aumento de la sedación o depresión respiratoria.

* Véase Interacciones Medicamentosas, Tabla 5, para obtener más información acerca de la administración concomitante de sildenafil y tadalafil cuando se administran para la disfunción eréctil. † Véase Interacciones Medicamentosas, Tabla 5, para más información acerca del midazolam administrado por vía parenteral.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Embarazo (Uso de Ribavirina y Peginterferón Alfa)

Es posible que la ribavirina cause defectos de nacimiento y/o muerte de los fetos expuestos. Se debe tener sumo cuidado con el fin de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. La terapia con ribavirina no debe ser iniciada a menos que se haya obtenido inmediatamente antes un informe de una prueba de embarazo con resultado negativo. Es posible que los anticonceptivos hormonales sistémicos no sean efectivos en mujeres mientras toman VICTRELIS. Dos métodos anticonceptivos alternativos efectivos incluyendo el dispositivo intrauterino y métodos de barrera deberían ser utilizados por las mujeres fértiles y/o por los hombres cuyas parejas pueden llegar a embarazarse durante el tratamiento y al menos 6 meses después de concluido el mismo. Durante este tiempo se deben realizar mensualmente pruebas rutinarias de embarazo. Es posible que los anticonceptivos hormonales sistémicos no sean efectivos en mujeres mientras toman VICTRELIS. Durante el tratamiento con VICTRELIS y ribavirina concomitante se deben utilizar dos métodos alternativos y efectivos de anticoncepción, incluyendo dispositivos intrauterinos y métodos de barrera.

5.2 Anemia (Uso de Ribavirina y Peginterferón Alfa)

Se ha reportado anemia con la terapia que incluye peginterferón alfa y ribavirina. La adición de VICTRELIS al peginterferón alfa y ribavirina está asociada con una disminución adicional en las concentraciones de hemoglobina. Antes del tratamiento y en las Semanas de Tratamiento 4, 8 y 12, se deben obtener recuentos sanguíneos completos de células en sangre debiéndose monitorear estrechamente en otros puntos de tiempo, según resulte clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es menor a 10 g/dl, se recomienda una disminución de la dosis de la ribavirina o la interrupción de su administración; y si la hemoglobina es menor a 8,5 g/dl, se recomienda discontinuar la administración de ribavirina [véase *Reacciones Adversas (6.1)* y *Estudios Clínicos (14)*].

Consulte el Inserto del Envase de ribavirina para obtener más información acerca de la reducción y/o interrupción de la dosis.

En estudios clínicos con VICTRELIS, la proporción de sujetos que exhibieron valores de hemoglobina menores a 1,0 g/dl y menores a 8,5 g/dl fue mayor en sujetos tratados con la combinación de VICTRELIS con PegIntron[®]/REBETOL[®], que en aquellos tratados con PegIntron[®]/REBETOL[®] en ausencia de VICTRELIS (véase la Tabla 4). Con las intervenciones utilizadas para manejar la anemia en los estudios clínicos, las disminuciones promedio adicionales de hemoglobina fueron aproximadamente de 1 g/dl. Ciertas reacciones adversas consistentes con síntomas de anemia, tales como disnea, disnea de esfuerzo, mareos y síncope se reportaron con mayor frecuencia en sujetos que recibieron la combinación VICTRELIS con PegIntron/REBETOL que en aquellos tratados sólo con PegIntron/REBETOL [véase *Reacciones Adversas (6.1)*].

En los estudios clínicos con VICTRELIS, las modificaciones de la dosis (generalmente de PegIntron/REBETOL) debidas a la anemia se produjeron en sujetos tratados con la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL (26%) comparados con PegIntron/REBETOL (13%). La proporción de sujetos que discontinuaron el medicamento en el estudio debido a anemia fue de 1% en sujetos tratados con la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL y 1% en sujetos que recibieron PegIntron/REBETOL. En los estudios clínicos de Fase 2 y 3 se permitió, a criterio del investigador, el uso de agentes que estimulan la eritropoyesis para el manejo de la anemia, con o sin

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

reducción de la dosis de ribavirina. La proporción de sujetos que recibieron un agente estimulante de la eritropoyesis fue de 43% en los grupos que utilizaron VICTRELIS comparados con 24% en los grupos que usaron sólo PegIntron/REBETOL. La proporción de sujetos que recibieron una transfusión para el manejo de la anemia fue de 3% en los grupos que utilizaron VICTRELIS comparado con menos de un 1% en sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL.

Se ha asociado la aparición de eventos tromboembólicos con el uso de un agente que estimula la eritropoyesis en otras enfermedades; y se han informado con el uso de peginterferón alfa en pacientes con hepatitis C. Se informaron eventos tromboembólicos en estudios clínicos con VICTRELIS entre los sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL y entre aquellos que recibieron solo PegIntron/REBETOL, independiente del uso de un agente estimulante de la eritropoyesis. No se puede realizar una determinación definitiva de la causalidad o una determinación de la relación riesgo/beneficio para estos eventos debido a la presencia de factores que llevan a confusión y a la falta de aleatorización en el uso del agente que estimula la eritropoyesis.

5.3 Neutropenia (Uso de Ribavirina y Peginterferón Alfa)

En estudios clínicos de Fase 2 y 3, un 7% de los sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL presentaron recuentos de neutrófilos menores a $0,5 \times 10^9/l$ comparado con un 4% de los sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL (véase la Tabla 4). Tres (3) sujetos experimentaron infecciones severas o potencialmente fatales asociadas con neutropenia y dos (2) sujetos experimentaron neutropenia con riesgo de muerte mientras recibían la combinación VICTRELIS con PegIntron/REBETOL. Antes de iniciar la terapia de combinación con VICTRELIS se debe realizar un recuento completo de células sanguíneas (con recuentos diferenciales de leucocitos). Se deben obtener en las Semanas de Tratamiento 4, 8 y 12, recuentos sanguíneos completos de células en sangre debiéndose monitorear estrechamente en otros puntos de tiempo, según resulte clínicamente adecuado. Es posible que las disminuciones de los recuentos de neutrófilos requieran la reducción o discontinuación de peginterferón alfa y ribavirina.

Consulte el Inserto del Envase de peginterferón alfa y ribavirina para obtener más información acerca de la reducción de la dosis y/o discontinuación de ellos.

5.4 Interacciones Medicamentosas

Véase la Tabla 2 en la que encontrará una lista de medicamentos que están contraindicados para usar con VICTRELIS debido a la aparición de eventos adversos que pueden poner en riesgo la vida, interacciones medicamentosas significativas o pérdida de la actividad virológica [véase *Contraindicaciones (4)*]. Le agradeceremos que consulte la Tabla 5 para obtener más información acerca de las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas [véase *Interacciones Medicamentosas (7.3)*].

5.5 Exámenes de Laboratorio

Los niveles de HCV-RNA deben monitorearse en las Semanas 4, 8, 12 y 24 de Tratamiento, al término del tratamiento, durante el seguimiento del tratamiento y en otros puntos de tiempo según resulte clínicamente indicado. Se recomienda durante el tratamiento, el uso de un ensayo sensible en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (RT-PCR) para el monitoreo de los niveles de HCV-RNA. El ensayo debe tener un límite inferior de cuantificación del nivel de HCV-RNA igual o menor a 25 UI/ml y un límite de detección del nivel de HCV-RNA de aproximadamente 10-15 UI/ml. Para los propósitos de la determinación de los hitos de la Terapia Guiada por la Respuesta, un resultado confirmado del nivel de HCV-RNA "detectable pero bajo el límite de cuantificación" no debe considerarse equivalente a un resultado del nivel de HCV-RNA "no detectable".

Antes de iniciar la terapia de combinación con VICTRELIS se debe realizar un recuento sanguíneo completo (con recuentos diferenciales de leucocitos). Se deben obtener en las Semanas de Tratamiento 4, 8 y 12, recuentos completos de células en sangre debiéndose monitorear estrechamente en otros puntos de tiempo, según resulte clínicamente adecuado.

Consulte los Insertos del Envase de peginterferón alfa y ribavirina, incluyendo los requerimientos de la prueba de embarazo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF311806/11

Reg.ISP N° F-19514/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

6 REACCIONES ADVERSAS

Véase los Insertos del Envase de peginterferón alfa y ribavirina para obtener información acerca de la descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios con VICTRELIS no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los estudios de otro medicamento y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas serias a medicamentos (ADR) y en cualquier otro caso importantes se analizan en detalle en otra sección del rotulado: Anemia y neutropenia [véase *Advertencias y Precauciones (5.2, 5.3)*].

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (>35% de sujetos independiente de la determinación de causalidad por parte del investigador) en sujetos adultos fueron fatiga, anemia, náuseas, dolor de cabeza y disgeusia cuando se usó VICTRELIS en combinación con PegIntron y REBETOL.

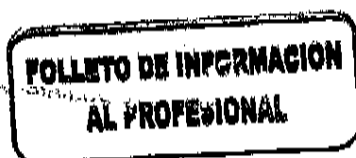
Se evaluó la seguridad de la combinación de 800 mg de VICTRELIS tres veces al día con PegIntron/REBETOL en 2095 sujetos con hepatitis C crónica en un estudio clínico de Fase 2, en régimen abierto, y en dos estudios clínicos de Fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. SPRINT-1 (sujetos que no se trataron previamente) evaluó el uso de VICTRELIS en combinación con PegIntron/REBETOL con o sin un período inicial o de Lead-in de cuatro semanas con PegIntron/REBETOL comparado con esta última asociación como monoterapia. SPRINT-2 (sujetos que no se trataron previamente) y RESPOND-2 (sujetos que fracasaron con la terapia previa) evaluaron el uso de 800 mg de VICTRELIS tres veces al día en combinación con PegIntron/REBETOL con un período de Lead-in de cuatro semanas con PegIntron/REBETOL comparado con esta última combinación como monoterapia [véase *Estudios Clínicos (14)*]. La población estudiada tenía un promedio de 49 años de edad (3% de los sujetos tenían más de 65 años de edad), 39% eran mujeres, 82% eran de raza blanca y 15% de raza negra.

Durante las cuatro semanas del período de Lead-in con PegIntron/REBETOL en los grupos que recibieron VICTRELIS, 28/1263 (2%) de los sujetos experimentaron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento. Durante el ciclo completo de tratamiento, la proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 13% para sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL y 12% para sujetos sólo con PegIntron/REBETOL. Los eventos que resultaron en la discontinuación fueron similares a aquellos observados en estudios previos con PegIntron/REBETOL. Sólo anemia y fatiga fueron informados como eventos que condujeron a la discontinuación en >1% de los sujetos en cualquiera de los grupos.

Las reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis de cualquier medicamento (principalmente PegIntron/REBETOL) se produjeron en el 39% de los sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL comparado con el 24% de los sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL. La razón más común para reducir la dosis fue la anemia, la que se produjo con mayor frecuencia en sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL que en sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL.

Los eventos adversos se informaron en un 11% de los sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL y en un 8% de los sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL.

En la Tabla 3 se presentan los eventos adversos (independiente de la determinación de la causalidad por parte del investigador) informados por un 10% o más de los sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL e informados con una tasa de 5% o más que con PegIntron/REBETOL como monoterapia en el SPRINT-1, SPRINT-2 y RESPOND-2.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

Tabla 3

Eventos Adversos Informados por $\geq 10\%$ de los Sujetos que Recibieron la Combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL e Informados con una Tasa $\geq 5\%$ que con PegIntron/REBETOL solo

Eventos Adversos	No tratados Previamente (SPRINT-1 y SPRINT-2)		Fracasaron con el Tratamiento Previo (RESPOND-2)	
	Porcentaje de Sujetos que Informan Eventos Adversos		Porcentaje de Sujetos que Informan Eventos Adversos	
Clasificación por Órganos o Sistemas	VICTRELIS + PegIntron + REBETOL (n=1225)	PegIntron + REBETOL (n=467)	VICTRELIS + PegIntron + REBETOL (n=323)	PegIntron + REBETOL (n=80)
Mediana de la exposición (días)	197	216	253	104
Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático				
Anomía	50	30	45	20
Neutropenia	25	19	14	10
Trastornos Gastrointestinales				
Náuseas	46	42	43	38
Disgeusia	35	16	44	11
Diarrea	25	22	24	16
Vómitos	20	13	15	8
Boca Seca	11	10	15	9
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	58	59	55	50
Escalofríos	34	29	33	30
Astenia	15	18	21	16
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Disminución del Apetito	25	24	26	16
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	19	19	23	18
Trastornos del Sistema Nervioso				
Mareos	19	18	18	10
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	34	34	30	24
Irritabilidad	22	23	21	13
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino				
Disnea de Esfuerzo	8	8	11	5
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	27	27	22	16
Piel Seca	18	18	22	9
Exantema	17	19	18	6

Otras Reacciones Adversas Importantes Informadas en los Estudios Clínicos

Entre los sujetos (sujetos previamente no tratados o aquellos que fracasaron con su terapia previa) que recibieron VICTRELIS en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, se informaron las

Página 7 de 27

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

siguientes reacciones adversas medicamentosas. Estos eventos son significativos debido a su seriedad, severidad o aumento de la frecuencia en sujetos que recibieron VICTRELIS en combinación con peginterferón alfa y ribavirina comparados con los sujetos que recibieron sólo peginterferón alfa y ribavirina.

Trastornos Gastrointestinales

La disgeusia (alteración del sentido del gusto) fue un evento adverso informado con un aumento de la frecuencia en sujetos que recibieron VICTRELIS en combinación con peginterferón alfa y ribavirina comparados con los sujetos que recibieron sólo peginterferón alfa y ribavirina (Tabla 3). Los eventos adversos tales como boca seca, náuseas, vómitos y diarrea también se informaron con un aumento de la frecuencia en sujetos que recibieron VICTRELIS en combinación con peginterferón alfa y ribavirina.

Valores de Laboratorio

En la Tabla 4 se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados durante el tratamiento de sujetos adultos con la combinación de VICTRELIS con PegIntron y REBETOL.

Hemoglobina

Es posible que las disminuciones en la hemoglobina requieran una disminución en la dosis/interrupción o discontinuación de la ribavirina [véase Advertencias y Precauciones (5.2) y Estudios Clínicos (14); véase Inserto del Envase para ribavirina].

Neutrófilos y Plaquetas

La proporción de sujetos con disminuciones de los recuentos de neutrófilos y plaquetas fue superior en los grupos que contenían VICTRELIS comparados con los sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL. Un 3% de los sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con PegIntron/REBETOL presentaron recuentos de plaquetas menores a $50 \times 10^9/l$ comparados con un 1% de los sujetos que recibieron sólo PegIntron/REBETOL. Es posible que las disminuciones en los neutrófilos y plaquetas requieran disminuciones de la dosis o interrupción del peginterferón alfa o discontinuación de la terapia [véase Insertos del Envase para peginterferón alfa y ribavirina].

Tabla 4
Parámetros Hematológicos
Seleccionados

Parámetros Hematológicos	No Tratados Previamente (SPRINT-1 & SPRINT-2)		Fracasaron con el Tratamiento Previo (RESPOND-2)	
	Porcentaje de Sujetos que Informan Parámetros Hematológicos Seleccionados		Porcentaje de Sujetos que Informan Parámetros Hematológicos Seleccionados	
	VICTRELIS + PegIntron + REBETOL (n=1225)	PegIntron + REBETOL (n=467)	VICTRELIS + PegIntron + REBETOL (n=323)	PegIntron + REBETOL (n=80)
Hemoglobina (g/dl)				
<10	49	29	49	25
<8,5	8	3	10	1
Neutrófilos ($\times 10^9/l$)				
<0,75	31	18	26	13
<0,5	8	4	7	4
Plaquetas ($\times 10^9/l$)				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

<50	3	1	4	0
<25	<1	0	0	0

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Véase también *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y Precauciones (5.4)* y *Farmacología Clínica (12.3)*.

7.1 Potencial del VICTRELIS para Afectar Otros Medicamentos

El boceprevir es un inhibidor potente del sistema CYP3A4/5. Es posible que los medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4/5 tengan un incremento en la exposición cuando se administran con VICTRELIS, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. El boceprevir no inhibe *in vitro* las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1.

Además, el boceprevir no induce *in vitro* las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5.

Sobre la base de los estudios *in vitro*, es posible que el boceprevir sea un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp). No se ha evaluado en un estudio clínico la posibilidad de una interacción medicamentosa con sustratos sensibles de la glicoproteína P (por ejemplo, digoxina).

7.2 Potencial de Otros Medicamentos para Afectar a VICTRELIS

El boceprevir es metabolizado principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR). En estudios clínicos de interacción medicamentosa realizados con inhibidores de la AKR, diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó en un grado clínicamente significativo. Es posible administrar VICTRELIS concomitantemente con inhibidores de la AKR.

El boceprevir es metabolizado en parte por el sistema CYP3A4/5. Es también un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben el sistema CYP3A4/5 podría disminuir o incrementar la exposición a boceprevir.

7.3 Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La Tabla 5 entrega recomendaciones sobre la base de las interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas. La administración de VICTRELIS está contraindicada junto con medicamentos que son inductores potentes del sistema CYP3A4/5 y otros medicamentos que son altamente dependientes del sistema CYP3A4/5 para su depuración (clearance) y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos serios o potencialmente fatales [véase *Contraindicaciones (4)*].

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

**Tabla 5
Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas**

Administración Concomitante de una Clase Farmacológica: Nombre del Medicamento	Efecto sobre la Concentración de Boceprevir o Medicamentos Concomitantes	Recomendaciones
Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, flecaínida, propafenona, quinidina digoxina	↑ antiarrítmicos ↑ digoxina	No se ha estudiado la administración concomitante con VICTRELIS la que tiene el potencial de producir eventos adversos serios y/o con posible riesgo de muerte. Se aconseja precaución y se recomienda el monitoreo de las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos si ellos se utilizan concomitantemente con VICTRELIS. Es posible que las concentraciones de digoxina aumenten con VICTRELIS. Utilice inicialmente la dosis más baja con un ajuste y monitoreo cuidadoso de las concentraciones séricas de digoxina.
Anticoagulantes: warfarina	↑ o ↓ warfarina	Es posible que las concentraciones de warfarina se alteren cuando se administra concomitantemente VICTRELIS. Monitorear estrechamente el Índice Normalizado Internacional (INR).
Antidepresivos: trazodona, desipramina	↑ trazodona ↑ desipramina	Es posible que las concentraciones plasmáticas de trazodona y desipramina aumenten cuando se administra concomitantemente con VICTRELIS, resultando en eventos adversos tales como mareos, hipotensión y síncope. Use con precaución y considere una dosis menor de trazodona o desipramina.
Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ boceprevir ↑ itraconazol ↑ ketoconazol ↑ posaconazol ↑ voriconazol	Es posible que las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol aumenten con VICTRELIS. Cuando se requiere la administración concomitante, las dosis de ketoconazol e itraconazol no deben exceder los 200 mg/día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	<p>Se esperan significativos aumentos en los niveles de colchicina; se ha informado toxicidad fatal con colchicina con otros potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4.</p> <p>Los pacientes con deterioro renal y hepático no deben recibir colchicina junto con VICTRELIS.</p> <p>El tratamiento de la crisis gotosa (durante el tratamiento con VICTRELIS): 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguido por 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora más tarde. No se debe repetir la dosis antes de 3 días.</p> <p>La profilaxis de la crisis gotosa (durante el tratamiento con VICTRELIS): Si el régimen original fue de 0,6 mg dos veces al día, reducir la dosis a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen original fue 0,6 mg una vez al día, reducir la dosis a 0,3 mg día por medio.</p> <p>El tratamiento de la fiebre Mediterránea familiar (FMF) (durante el tratamiento con VICTRELIS): dosis máxima diaria de 0,6 mg (puede administrarse como 0,3 mg dos veces al día).</p>
Antiinfeccioso: claritromicina	↑ claritromicina	Es posible que las concentraciones de claritromicina aumenten con VICTRELIS, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal.
Bactericida antimicótico: rifabutina	↓boceprevir ↑ rifabutina	Se prevé un aumento en la exposición a rifabutina, mientras que es posible que la exposición a boceprevir disminuya. No se ha establecido la dosis para los dos medicamentos cuando se utilizan en combinación. El uso concomitante no se recomienda.
Bloqueadores de los canales de calcio, dihidropiridinas: felodipino, nifedipina, nicardipino	↑ bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridina	Es posible que las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de calcio dihidropiridina aumenten cuando se administran con VICTRELIS. Se aconseja precaución y se recomienda un monitoreo clínico.
Corticosteroides, sistémicos: dexametasona	↓boceprevir	Es posible que la administración concomitante de VICTRELIS con inductores del sistema CYP3A4/5 disminuya las concentraciones plasmáticas de boceprevir, lo que puede resultar en pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, se debe evitar esta combinación si es posible y usarse con precaución según sea necesario.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

Administración Concomitante de una Clase Farmacológica: Nombre del Medicamento	Efecto sobre la Concentración de Boceprevir o Medicamentos	Recomendaciones
Corticosteroides, inhalados: budesonida, fluticasona	↑ budesonida + ↑ fluticasona	Es posible que el uso concomitante de budesonida o fluticasona mediante inhalación con VICTRELIS resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de budesonida o fluticasona, resultando en una significativa reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Si es posible evite la administración concomitante, particularmente durante períodos prolongados de tiempo.
Antagonistas de los receptores de la endotelina: bosentan	↑ bosentan	Es posible que las concentraciones de bosentan aumenten con la administración concomitante de VICTRELIS. Use con precaución y monitorea estrechamente.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa en el VIH: efavirenz	↓ boceprevir*	Las concentraciones plasmáticas valle de boceprevir disminuyeron cuando se administró concomitantemente VICTRELIS con efavirenz, lo que puede resultar en pérdida del efecto terapéutico. Evite la combinación.
Inhibidores de la proteasa en VIH: ritonavir	↓ boceprevir* ↑ o ↓ inhibidor de la proteasa en VIH	Las concentraciones de boceprevir disminuyen con ritonavir; se desconoce el efecto de los inhibidores de la proteasa en VIH potenciada por ritonavir sobre la exposición a boceprevir. Se desconoce el efecto de VICTRELIS sobre las concentraciones del inhibidor de la proteasa en HIV.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa: atorvastatina	↑ atorvastatina	Ajuste cuidadosamente la dosis de atorvastatina y no exceda la dosis máxima diaria de 20 mg durante la administración concomitante con VICTRELIS.
Inmunosupresores: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	Se espera que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus y tacrolimus aumenten significativamente durante la administración concomitante con VICTRELIS. Se recomienda mantener una estrecha vigilancia de los niveles sanguíneos de inmunosupresores.
Agonistas beta inhalados: salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol inhalado con VICTRELIS debido al riesgo de eventos cardiovasculares asociados a salmeterol.
Analgésicos Narcóticos/Dependencia de Opiáceos: metadona, buprenorfina	↑ o ↓ metadona ↑ o ↓ buprenorfina	Es posible que las concentraciones plasmáticas de metadona o buprenorfina aumenten o disminuyan cuando se administran concomitantemente con VICTRELIS. Sin embargo, no se ha estudiado la combinación. Se recomienda la supervisión clínica de la dosis de metadona o buprenorfina ya que es posible que deba ser modificada durante la administración concomitante con VICTRELIS.
Anticonceptivos hormonales orales: drospirenona/etnil estradiol	↑ drospirenona* ↓ etnil estradiol*	Se desconoce el efecto de boceprevir sobre otras progestinas; sin embargo, se prevé un incremento en la exposición. En presencia de boceprevir disminuyen las concentraciones de etnil estradiol. Los anticonceptivos hormonales sistémicos no son confiables como método anticonceptivo efectivo en mujeres durante el tratamiento con VICTRELIS. Dos métodos anticonceptivos alternativos efectivos incluyendo el dispositivo intrauterino y métodos de barrera deberían ser utilizados por las mujeres fértiles y/o por los hombres cuyas parejas pueden llegar a embarazarse durante el tratamiento y al menos 6 meses después de concluido el mismo. [véase uso en poblaciones específicas (B.1)]
Inhibidores de la PDE5: sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	Se esperan aumentos en las concentraciones de los inhibidores de la PDE5, lo que puede resultar en un incremento de los eventos adversos, incluyendo hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. El uso de Sildenafil o Tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) está contraindicado con VICTRELIS [véase Contraindicaciones (4)]. <u>Uso de inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil.</u> Use con precaución en combinación con VICTRELIS manteniendo una estrecha vigilancia de los eventos adversos asociados con los inhibidores de la PDE5. No exceda las siguientes dosis. Sildenafil: 25 mg cada 48 horas Tadalafil: 10 mg cada 72 horas Vardenafil: 2,5 mg cada 24 horas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

Sedantes/hipnóticos. alprazolam; IV midazolam	† midazolam † alprazolam	Durante la administración concomitante con VICTRELIS se debe mantener una estrecha vigilancia clínica de la depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar una dosis más baja de midazolam IV o alprazolam.
--	-----------------------------	---

* Estas combinaciones se han estudiado; véase Farmacología Clínica (12.3) para obtener información acerca de la magnitud de la interacción

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

VICTRELIS debe administrarse en combinación con peginterferón alfa y ribavirina [véase *Dosificación y Administración* (2)].

Embarazo Categoría X: Uso de Ribavirina y Peginterferón Alfa

En todos las especies de animales expuestas a ribavirina se han demostrado significativos efectos teratogénicos y/o embricidas, y por lo tanto ribavirina está contraindicada en mujeres que están embarazadas y en los hombres cuyas parejas están embarazadas [véase *Contraindicaciones* (4), *Advertencias y Precauciones* (5.1) e *Insertos del Envase de ribavirina*]. Los Interferones poseen efectos abortivos en animales y se debe asumir que posiblemente sean también abortivos en seres humanos [véase *Inserto del Envase de peginterferón alfa*].

Mientras se está administrando esta combinación, se debe tener sumo cuidado con el fin de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de pacientes hombres. Las mujeres que pueden llegar a embarazarse y sus parejas masculinas no deben recibir ribavirina a menos que utilicen anticonceptivos efectivos (dos formas confiables) durante el tratamiento con ribavirina y por 6 meses después del tratamiento. Es posible que los anticonceptivos hormonales sistémicos no sean efectivos en las mujeres mientras toman VICTRELIS. Dos métodos anticonceptivos alternativos efectivos incluyendo el dispositivo intrauterino y métodos de barrera deberían ser utilizados por las mujeres fértiles y/o por los hombres cuyas parejas pueden llegar a embarazarse durante el tratamiento y al menos 6 meses después de concluida la terapia. [véase *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

En caso de exposición durante el embarazo, se ha establecido un Registro de Embarazo con Ribavirina para monitorear los resultados materno-fetales de los embarazos en pacientes mujeres y en las parejas femeninas de pacientes hombres expuestos a ribavirina durante el tratamiento y por 6 meses luego del cese del tratamiento. Se recomienda a los médicos y pacientes informar dichos casos a la autoridad de salud.

Embarazo Categoría B: VICTRELIS

VICTRELIS no debe utilizarse como monoterapia [véase *Indicaciones y Uso* (1)]. No existen estudios adecuados y bien controlados con VICTRELIS en mujeres embarazadas.

En conejos y ratas no se ha observado ningún efecto sobre el desarrollo fetal con exposiciones de área bajo la curva (AUC) de boceprevir de aproximadamente 11,8 y 2,0 veces más altas, respectivamente, que aquellas de seres humanos con la dosis recomendada de 800 mg tres veces al día [véase *Toxicología No Clínica* (13.1)].

8.3 Madres que están Amamantando

Se desconoce si VICTRELIS se excreta o no en la leche materna. Los niveles de boceprevir y/o sus metabolitos en la leche de ratas lactantes fueron ligeramente más altos que los niveles observados en la sangre materna. Las concentraciones sanguíneas máximas de boceprevir y/o sus metabolitos en las crías que estaban amamantando fueron menores del 1% de aquellas de las concentraciones sanguíneas maternas. Debido a la aparición de posibles reacciones adversas del medicamento en lactantes, se debe tomar una decisión respecto de si discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con VICTRELIS, considerando la importancia de la terapia para la madre.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha estudiado la seguridad, eficacia y el perfil farmacocinético de VICTRELIS en pacientes pediátricos.

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos con VICTRELIS no han incluido un número suficiente de sujetos mayores de 65 años de edad para determinar si ellos responden de manera diferente o no a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener mucha precaución cuando se administra VICTRELIS en pacientes geriátricos, debiendo realizarse una estrecha vigilancia debido a la mayor frecuencia de disminuciones de la función hepática, enfermedades concomitantes y otras terapias farmacológicas [véase *Farmacología Clínica* (12.3)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF311806/11

Reg.ISP N° F-19514/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

8.6 Deterioro Renal

No se requiere ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con algún grado de deterioro renal [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.7 Deterioro Hepático

No se requiere ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo [véase *Farmacología Clínica (12.3)*]. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS en pacientes con cirrosis descompensada. Véanse los Insertos del Envase para obtener más información acerca del uso contraindicado de peginterferón alfa en el caso de descompensación hepática.

8.8 Infección Concomitante con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VICTRELIS como monoterapia o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de la infección crónica por genotipo 1 del virus de la hepatitis C en pacientes que están infectados tanto con HIV como con HCV.

8.9 Infección Concomitante con el Virus de la Hepatitis B (HBV)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS como monoterapia o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de la infección crónica por genotipo 1 del virus de la hepatitis C en pacientes que están infectados tanto con HBV como con HCV.

8.10 Transplante de Órganos

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS como monoterapia o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina en el tratamiento de la infección crónica por genotipo 1 del virus de la hepatitis C en receptores de hígado u otros órganos transplantados.

10 SOBREDOSIS

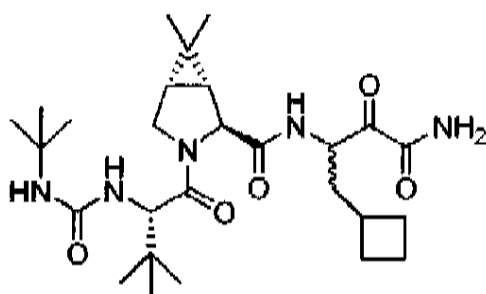
Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3600 mg durante 5 días sin presentar efectos sintomáticos perjudiciales.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con VICTRELIS. El tratamiento de la sobredosis con VICTRELIS debe consistir de medidas generales de apoyo, incluyendo un seguimiento cercano de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

VICTRELIS (boceprevir) es un inhibidor de la serina proteasa, una proteína no estructural 3 (NS3) del virus de la hepatitis C (HCV).

El boceprevir posee el siguiente nombre químico: (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(ciclobutilmetil)-2,3-dioxopropil]-3-[2(S)-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2(S)-carboxamida. La fórmula molecular es $C_{27}H_{45}N_5O_5$ y su peso molecular es 519,7. El boceprevir posee la siguiente fórmula estructural:



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

El boceprevir se fabrica como una mezcla aproximadamente igual de dos diastómeros. El boceprevir es un polvo amorfo de color blanco a blanquecino. Es altamente soluble en metanol, etanol e isopropanol y ligeramente soluble en agua.

Las cápsulas de 200 mg de VICTRELIS están disponibles como cápsulas de gelatina para administración oral. Cada cápsula contiene 200 mg de boceprevir y los siguientes ingredientes inactivos: lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio. La tapa roja de la cápsula consiste de gelatina, dióxido de titanio, D&C Amarillo N°10, FD&C Azul N°1 y FD&C Rojo N°40. El cuerpo amarillo de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, D&C Amarillo N°10, FD&C Rojo N°40 y FD&C Amarillo N° 6. La cápsula está impresa con tinta roja y amarilla. La tinta roja contiene goma laca y óxido de hierro rojo, mientras que la tinta amarilla consiste de goma laca, dióxido de titanio, povidona y Aluminio Laca Amarillo N° 10 D&C.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de Acción**

VICTRELIS es un medicamento antiviral que actúa directamente contra el virus de la hepatitis C [véase Microbiología (12.4)].

12.2 Farmacodinamia***Evaluación del Efecto de VICTRELIS sobre el Intervalo QTc***

Se evaluó el efecto de 800 mg y 1200 mg de boceprevir sobre el intervalo QTc en un estudio minucioso, aleatorizado, de dosis múltiple, controlado con placebo y agente activo (400 mg de moxifloxacino) cruzado de 4 vías, del QT en 36 sujetos sanos. En el estudio con capacidad demostrada para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza monolateral del 95% para el más grande QTc corregido según el valor basal, ajustado con placebo, basado en un método de corrección individual (QTci) estuvo por debajo de 10 ms, el límite para comenzar a preocuparse desde un punto de vista regulatorio. La dosis de 1200 mg produce un incremento en la exposición máxima a boceprevir de aproximadamente un 15%, el que no puede cubrir las exposiciones debido a la administración concomitante con potentes inhibidores de la CYP3A4 o el uso en pacientes con deterioro hepático severo. Sin embargo, con las dosis estudiadas en el estudio detallado del intervalo QT, no se identificó una relación evidente entre la concentración y el intervalo QT. Por lo tanto, no resulta esperable un efecto sobre el intervalo QTc bajo un escenario de una mayor exposición.

12.3 Farmacocinética

VICTRELIS en cápsula contiene una mezcla 1:1 de dos diastómeros, SCH534128 y SCH534129. En plasma, la proporción de diastómeros cambia a 2:1, favoreciendo al diastómero activo, SCH534128. Las concentraciones plasmáticas de boceprevir descritas a continuación consisten tanto del diastómero SCH534128 como de SCH534129, a menos que se especifique algo diferente.

En sujetos sanos que recibieron 800 mg tres veces al día como monoterapia, la exposición a boceprevir se caracterizó por un AUC_(0-t) de 5408 ng.hr/mL (n=71), C_{max} de 1723 ng/mL (n=71) y C_{min} de 88 ng/mL (n=71). Los resultados farmacocinéticos fueron similares entre sujetos sanos y sujetos infectados con HCV.

Absorción

El boceprevir se absorbió luego de la administración oral con un valor mediana del T_{max} de 2 horas. El AUC en el estado estacionario y la C_{min} aumentó de una manera menos que proporcional a la dosis y las exposiciones individuales se solaparon sustancialmente con 800 y 1200 mg, sugiriendo una disminución de la absorción con dosis más altas. La acumulación es mínima (0,8 a 1,5 veces) y el estado estacionario farmacocinético se alcanza aproximadamente 1 día después de una administración tres veces al día.

No se ha estudiado la biodisponibilidad absoluta de boceprevir.

Efectos del Alimento sobre la Absorción Oral

VICTRELIS debe administrarse con alimentos. El alimento mejoró la exposición a boceprevir hasta un 65% con la dosis diaria de 800 mg tres veces al día, en relación con el estado de ayuno. La biodisponibilidad de boceprevir fue similar independiente del tipo de comida (por ejemplo, alta en grasa comparada con baja en grasa) o si se administró 5 minutos antes de comer, durante la comida o inmediatamente después de terminar de comer. Por lo tanto, es posible tomar VICTRELIS sin tomar en cuenta ya sea el tipo de comida o la duración de la comida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF311806/11

Reg. ISP N° 19514/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

Distribución

El boceprevir presenta un volumen promedio de distribución aparente (Vd/F) en sujetos sanos de aproximadamente 772 l en el estado estacionario. La unión a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente un 75% luego de una dosis única de 800 mg de boceprevir. El boceprevir se administra como una mezcla aproximadamente igual de dos diastómeros, SCH534128 y SCH534129, los que rápidamente se interconvierten en el plasma. El diastómero predominante, el SCH534128, es activo desde un punto de vista farmacológico y el otro diastómero es inactivo.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que el boceprevir se metaboliza principalmente a través de la ruta mediada por la aldo ceto reductasa (AKR) formando metabolitos con el grupo cetona reducido, los que son inactivos contra el HCV. Después de una dosis oral única de 800 mg de ¹⁴C-boceprevir, los metabolitos circulantes más abundantes fueron una mezcla diastomérica de metabolitos con el grupo cetona reducido con una exposición promedio de aproximadamente 4 veces mayor que el de boceprevir. El boceprevir también sufrió, en menor grado, un metabolismo oxidativo mediado por el sistema CYP3A4/5.

Interacciones Medicamentosas

Los estudios de interacción medicamentosas se realizaron con boceprevir y medicamentos que probablemente se coadministran con él o medicamentos que comúnmente se usan para investigar interacciones farmacocinéticas. En la Tabla 6 (efectos de los medicamentos administrados concomitantemente sobre el boceprevir) y Tabla 7 (efectos del boceprevir sobre los medicamentos administrados concomitantemente) se resumen los efectos de la administración concomitante de boceprevir sobre el AUC, C_{max} y C_{min}.

Tabla 6
Resumen del Efecto de los Medicamentos Administrados Concomitantemente sobre Boceprevir en
Sujetos Sanos o Sujetos con HCV Positivo Genotipo 1

Medicamento Coadministrado	Medicamento Coadministrado Dosis/Programa	Boceprevir Dosis/Esquema	Tasa Estimada de los Parámetros Farmacocinéticos de Boceprevir (en Combinación vs. Solo) (CI del 90% de la Tasa Estimada) *		
			Cambio en la C _{max} promedio	Cambio en el AUC promedio	Cambio en la C _{min} promedio
Ketoconazol	400 mg dos veces al día x 8 días	400 mg dosis oral única	1,41 (1,00-1,97)	2,31 (2,00-2,67)	N/A
Ibuprofeno	600 mg tres veces al día x 8 días	400 mg dosis oral única	0,94 (0,67-1,32)	1,04 (0,90-1,20)	N/A
Diflunisal	250 mg dos veces al día x 7 días	800 mg tres veces al día x 12 días	0,86 (0,56-1,32)	0,96 (0,79-1,17)	1,31 (1,04-1,65)
Ritonavir	100 mg diarios x 12 días	400 mg tres veces al día x 15 días	0,73 (0,57-0,93)	0,81 (0,73-0,91)	1,04 (0,62-1,75)
Elavirenz	600 mg diarios x 16 días	800 mg tres veces al día x 6 días	0,92 (0,78-1,08)	0,81 (0,75-0,89)	0,56 (0,42-0,74)
Tenofovir	300 mg diarios x 7 días	800 mg tres veces al día x 7 días	1,05 (0,98-1,12)	1,08 (1,02-1,14)	1,08 (0,97-1,20)
Peginterferón alfa-2b	1,5 mcg/kg por semana, por vía subcutánea	400 mg tres veces al día x 1 semana	0,88 (0,66-1,18)	1,00 (0,89-1,13)	N/A

*Sin efecto = 1.00
N/A = no disponible

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

Tabla 7

Resumen de los Efectos del Boceprevir sobre los Medicamentos Coadministrados en Sujetos Sanos o Sujetos con HCV Positivo Genotipo 1

Medicamento Coadministrado	Medicamento Coadministrado Dosis/Programa	Boceprevir Dosis/Programa	Tasa Estimada de los Parámetros Farmacocinéticos de los Medicamentos Coadministrados (en Combinación vs. Solo) (CI del 90% de la Tasa Estimada) *	
			Cambio en la C _{max} promedio	Cambio en el AUC(τ) promedio
Midazolam	4 mg dosis oral única	800 mg tres veces al día x 6 días	2,77 (2,36-3,25)	5,30 (4,66-6,03)
Efavirenz	600 mg diarios x 16 días	800 mg tres veces al día x 6 días	1,11 (1,02-1,20)	1,20 (1,15-1,26)
Drospironona/ Ethinil estradiol	Drospironona: 3 mg + Ethinil estradiol: 0,02 mg diarios x 14 días	800 mg tres veces al día x 7 días	Drospironona: 1,57 (1,46-1,70) Ethinil estradiol: 1,00 (0,91-1,10)	Drospironona: 1,99 (1,87-2,11) Ethinil estradiol: 0,76 (0,73-0,79)
Tenofovir	300 mg diarios x 7 días	800 mg tres veces al día x 7 días	1,32 (1,19-1,45)	1,06 (1,01-1,09)
Peginterferón alfa-2b	1,5 mcg/kg subcutáneos por semana x 2 semanas	200 mg o 400 mg tres veces al día x 1 semana	N/A	0,99 [†] (0,83-1,17)

*Sin efecto = 1.00
[†]0-168 horas
[†]El AUC informado es 200 mg y 400 mg en las cohortes combinadas.
N/A = no disponible

Eliminación

El boceprevir se elimina con una vida media plasmática ($t_{1/2}$) de aproximadamente 3,4 horas. El boceprevir presenta una depuración (clearance) corporal total (CL/F) de aproximadamente 161 l/h. Luego de una dosis oral única de 800 mg de ¹⁴C-boceprevir, aproximadamente un 79% y 9% de la dosis se excretó en las heces y orina, respectivamente, con aproximadamente un 8% y 3% del producto radiomarcado eliminado como boceprevir en las heces y orina. Los datos indican que boceprevir se elimina principalmente por el hígado.

Poblaciones Especiales

Deterioro Hepático

Se estudió la farmacocinética de boceprevir en sujetos adultos no infectados con HCV con deterioro hepático normal, leve (puntaje de Child Pugh 5-6), moderado (puntaje de Child Pugh 7-9) y severo (puntaje de Child Pugh 10-12) luego de una dosis única de 400 mg de VICTRELIS. El AUC promedio del diastómero activo de boceprevir (SCH534128) fue de 32% y 45% más alto en sujetos con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente, comparado con los sujetos que presentaban función hepática normal. Los valores de la C_{max} promedio para SCH534128 fueron 28% y 62% más altos en sujetos con deterioro hepático moderado y severo, respectivamente. Los sujetos con deterioro hepático leve presentaron una exposición similar al SCH534128 que los sujetos con función hepática normal. Se prevé una magnitud similar del efecto para boceprevir. No se recomienda ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con deterioro hepático [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.7)*]. Véase el Inserto del Envase de peginterferón alfa para obtener información acerca de las contraindicaciones en pacientes con descompensación hepática.

Deterioro Renal

Se estudió la farmacocinética de boceprevir luego de una dosis única de 800 mg de VICTRELIS en sujetos no infectados con HCV con enfermedad renal en estadio final (ESRD) que

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF311806/11

Reg. ISP N° 19514/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

requerían hemodiálisis. El AUC promedio de boceprevir fue un 10% más bajo en sujetos con ESRD que requerían hemodiálisis comparado con los sujetos con función renal normal. La hemodiálisis removió menos de un 1% de la dosis de boceprevir. No se requiere ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con cualquier grado de deterioro renal.

Género

El análisis farmacocinético de VICTRELIS en la población indicó que el género no posee un efecto evidente sobre la exposición.

Raza

El análisis farmacocinético de VICTRELIS en la población indicó que la raza no posee un efecto evidente sobre la exposición.

Edad

El análisis farmacocinético de VICTRELIS en la población mostró que la exposición a boceprevir no fue diferente en todos y cada uno de los sujetos entre 19 y 65 años de edad.

12.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

El boceprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV que es necesaria para el clivaje proteolítico de la poliproteína codificada del HCV en las formas maduras de las proteínas NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. El boceprevir se une de manera covalente, aunque reversible, a la serina (S139) del sitio activo de la proteasa NS3 mediante un grupo funcional (alfa)-cetoamida para inhibir la replicación viral en las células del huésped infectado con HCV. En un ensayo bioquímico, el boceprevir inhibió la actividad de las enzimas proteasas NS3/4A del HCV recombinante de genotipo 1a y 1b, con valores de K_i de 14 nM para cada subtipo.

Actividad en Cultivo Celular

En un ensayo de cultivo celular de 72 horas, los valores de EC_{50} y EC_{90} del boceprevir contra un replicón del HCV construido a partir de un único aislado de genotipo 1b fueron aproximadamente 200 nM y 400 nM, respectivamente. La actividad anti-HCV del boceprevir en cultivo celular fue aproximadamente 2 veces menor para un replicón del HCV derivado de un único aislado genotipo 1a, comparado con el replicón derivado de un aislado 1b. En ensayos con replicón, el boceprevir presentó una reducción de la actividad de 2 veces contra un aislado de genotipo 2a comparado con aislados de replicón de genotipo 1a y 1b. En un ensayo bioquímico, el boceprevir presentó una reducción de la actividad de aproximadamente 3 y 2 veces contra las proteasas NS3/4A derivadas de aislados únicos representativos de HCV de genotipos 2 y 3a, respectivamente, comparado con una proteasa NS3/4A derivada de un genotipo 1b. La presencia de 50% de suero humano redujo la actividad anti-HCV de boceprevir en cultivo celular en aproximadamente 3 veces.

La evaluación de diferentes combinaciones de boceprevir e interferón alfa-2b que produjeron una supresión de 90% del RNA del replicón en cultivo celular mostró una sumatoria de efectos sin evidencia de antagonismo.

Resistencia

En Cultivo de Células

Se caracterizó la resistencia a boceprevir en ensayos bioquímicos y de replicón del HCV de genotipo 1b. La actividad del boceprevir contra la proteasa NS3/4A del HCV o replicón de genotipo 1b fue reducida (2 a 10 veces) por las siguientes variantes de aminoácido en el dominio proteasa NS3: V36A/I/M, Q41R, F43C/S, T54A/S, V55A/I, R155K/M/Q, V158I, V170A/T y M175L. Una reducción mayor a 15 veces en la actividad anti-HCV del boceprevir se produjo mediante las sustituciones T54C, R155G/I/T y A156S/T/V. El número de veces que disminuye la actividad anti-HCV del boceprevir al duplicar las variantes asociadas a resistencia resultó aproximadamente igual al producto de aquellas para las variantes individuales. En ensayos de proteasa basados en células, una sustitución NS3 Q80K no redujo la respuesta del HCV al boceprevir. Además, la disminución en la respuesta a boceprevir observada con R155K no disminuyó más cuando se combinó ya sea con Q80K como con Q80R.

En Estudios clínicos

En dos estudios de Fase 3, SPRINT-2 y RESPOND-2, se realizó un análisis combinado de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

resistencia genotípica según tratamiento en sujetos que recibieron durante cuatro semanas PegIntron/REBETOL seguido de 800 mg de VICTRELIS tres veces al día en combinación con PegIntron/REBETOL. Entre los sujetos tratados con VICTRELIS que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida, y para aquellos a quienes se les analizaron muestras, un 53% tenía una o más variantes específicas, post basales, surgidas con el tratamiento, de aminoácidos en el dominio de la proteasa NS3, detectadas mediante un ensayo de secuencia basado en la población (Tabla 8). Se ha demostrado que casi la totalidad de estas variantes reducen la actividad anti-HCV del boceprevir en cultivos celulares o ensayos bioquímicos. Entre los sujetos tratados con VICTRELIS que no alcanzaron una SVR y para aquellos a quienes se les analizaron muestras post basales, un 31% de los sujetos que respondieron a PegIntron/REBETOL, de acuerdo a los definido mediante una disminución mayor o igual a 1-log_{10} de la carga viral en la Semana 4 de Tratamiento (término del período de Lead-in de 4 semanas con PegIntron/REBETOL), presentaban variantes detectables surgidas del tratamiento, comparado con un 68% de los sujetos con disminuciones menores a 1-log_{10} de la carga viral en la Semana 4 de Tratamiento. No se observaron patrones claros de variantes surgidas del tratamiento en el dominio helicasa NS3 o en regiones que codifican NS4A del genoma del HCV.

Tabla 8
Análisis Combinado de las variantes de Aminoácidos Surgidas del Tratamiento del Dominio Proteasa NS3 Detectadas entre los Sujetos Tratados con VICTRELIS en SPRINT-2 y RESPOND-2 que no Alcanzaron una Respuesta Virológica Sostenida (SVR)

	Sujetos infectados con el genotipo 1a del HCV	Sujetos infectados con el genotipo 1b del HCV
>10% de sujetos tratados con VICTRELIS que no alcanzaron una SVR	V36M, T54S, R155K	T54A, T54S, V55A, A156S, I/V170A
<1% a 10% de sujetos tratados con VICTRELIS que no alcanzaron una SVR	V36A, T54A, V55A, V55I, V107I, R155T, A156S, A156T, V158I, D168N, I/V170T, I/V170F	V36A, V36M, T54C, T54G, V107I, R155K, A156T, A156V, V158I, I/V170T, M176L

Persistencia de las variantes Asociadas a la Resistencia

Los datos obtenidos de un estudio en curso de seguimiento a largo plazo en sujetos que no alcanzaron la SVR en los estudios clínicos de Fase 2 con VICTRELIS, con una mediana de la duración del seguimiento de aproximadamente 2 años, indican que las poblaciones que albergan ciertas variantes post basales surgidas del tratamiento con VICTRELIS pueden disminuir su abundancia relativa con el transcurso del tiempo. Sin embargo, entre aquellos sujetos con datos disponibles, una o más variantes surgidas del tratamiento con VICTRELIS permanecieron detectables con el ensayo de secuenciación basado en la población en el 25% de los sujetos después de 2,5 años de seguimiento. Las variantes detectadas con mayor frecuencia después de 2,5 años de seguimiento fueron T54S y R155K. La falta de detección de una sustitución a partir del ensayo basado en la población no necesariamente indica que las poblaciones virales que llevan esa sustitución han disminuido a un nivel de base que puede haber existido antes del tratamiento. Se desconoce el efecto clínico a largo plazo de las variantes emergentes o persistentes asociadas a la resistencia de boceprevir. No se dispone de datos respecto de la eficacia de VICTRELIS entre sujetos que fueron expuestos previamente a VICTRELIS o que fracasaron previamente con un régimen que contenía VICTRELIS.

Efecto del Polimorfismo Basal del HCV sobre la Respuesta al Tratamiento

Se realizó un análisis combinado para investigar la asociación entre la detección de los polimorfismos basales del aminoácido NS3/4A y el resultado del tratamiento en dos estudios de Fase 3, SPRINT-2 y RESPOND-2.

La resistencia basal asociada al polimorfismo se detectó en un 7% de los sujetos mediante un método de secuenciación basado en la población. En general, la presencia de estos polimorfismos solos no afectan las tasas de SVR en sujetos tratados con VICTRELIS. Sin embargo, entre los sujetos con una respuesta relativamente mala a PegIntron/REBETOL durante el período de Lead-in de 4 semanas, la eficacia de VICTRELIS pareció estar reducida en aquellos sujetos que tenían V36M, T54A, T54S, V55A o R155K, detectados en el período basal. Los sujetos con estos polimorfismos basales y reducción de la respuesta a PegIntron/REBETOL representaban aproximadamente un 1% del número total de sujetos tratados con VICTRELIS.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: RF311806/11

Reg. ISP N° 19514/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

Resistencia Cruzada

Muchas de las variantes del aminoácido NS3 surgidas con el tratamiento detectadas en los sujetos tratados con VICTRELIS que no alcanzaron una SVR en los estudios clínicos de Fase 3 habían demostrado reducir la actividad anti-HCV de otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del HCV. No se ha estudiado el efecto de la exposición previa a VICTRELIS o el fracaso del tratamiento sobre la eficacia de otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. No se ha establecido la eficacia de VICTRELIS en pacientes con antecedentes de exposición a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. No es esperable resistencia cruzada entre VICTRELIS e interferones, o VICTRELIS y ribavirina.

12.5 Farmacogenómica

Una variante genética cercana al gen que codifica el interferón lambda (*IL28B rs12979860*, un cambio de C por T) es un potente predictor de respuesta al PegIntron/REBETOL. *IL28B rs12979860* fue genotipificado en 653 de 1048 (62%) sujetos en SPRINT-2 (previamente no tratados) y 259 de 394 (66%) sujetos en RESPOND-2 (fracaso del tratamiento previo) [véase Estudios Clínicos (14) para obtener información acerca de las descripciones de los estudios clínicos]. Entre los sujetos que recibieron al menos una dosis de placebo de VICTRELIS (población con intención de tratar modificada), las tasas de SVR tendieron a ser más bajas en sujetos con genotipos C/T y T/T comparados con aquellos con genotipo C/C, particularmente entre los sujetos no tratados previamente que recibieron PegIntron y REBETOL durante 48 semanas (véase Tabla 9).

Entre los fracasos del tratamiento previo, los sujetos de todos los genotipos parecieron tener tasas más altas de SVR con regímenes que contenían VICTRELIS. Los resultados de estos análisis retrospectivos de subgrupo deben revisarse con precaución debido al pequeño tamaño de muestra y a las posibles diferencias en las características demográficas o clínicas de la población del subestudio comparados con los de la población del estudio clínico en general.

Tabla 9
Tasas de Respuesta Viroológica Sostenida (SVR) por Genotipo *IL28B rs12979860*

Estudio Clínico	Genotipo <i>IL28B rs12979860</i>	SVR, % (n/N)		
		PR48*	VICTRELIS-RGT*	VICTRELIS-PR48*
SPRINT-2 (Sujetos 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 (Sujetos que Fracasaron con su Terapia Previa)				
	C/C	48 (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)

*Para obtener información acerca de cada grupo de tratamiento, véase Estudios Clínicos (14).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Carcinogénesis y Mutagénesis

Uso de Ribavirina y Peginterferón alfa: La ribavirina es genotóxica en ensayos *in vitro* e *in vivo*. La ribavirina no resultó oncogénica en estudios de carcinogenicidad en ratón y rata en dosis menores que la dosis máxima humana diaria recomendada. Le agradeceremos que consulte los Insertos del Envase de ribavirina para obtener más información.

Se realizaron con boceprevir estudios de carcinogenicidad de dos años en ratones y ratas. Los ratones macho recibieron dosis de hasta 500 mg/kg y las hembras 650 mg/kg y las ratas macho

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

recibieron dosis de hasta 125 mg/kg y las hembras 100 mg/kg. En ratones, no se observaron aumentos importantes en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento con las dosis más altas analizadas, resultando en exposiciones AUC al boceprevir aproximadamente 2,3 y 6,0 veces superiores en machos y hembras, respectivamente, comparadas con aquellas en seres humanos con la dosis recomendada de 800 mg tres veces al día. En ratas, no se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento con las dosis más altas analizadas, resultando en exposiciones AUC al boceprevir similares a aquellas de los seres humanos con la dosis recomendada de 800 mg tres veces al día.

El boceprevir no resultó genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre humana periférica y ensayos de micronúcleo en ratones.

Deterioro de la Fertilidad

Uso de Ribavirina y Peginterferón alfa: En estudios de fertilidad en animales macho, la ribavirina indujo toxicidad testicular reversible; mientras que peginterferón alfa puede deteriorar la fertilidad de las hembras. Le agradeceremos que consulte los Insertos del Envase de ribavirina y peginterferón alfa para obtener más información.

Con un nivel de dosis de 75 mg/kg no se observaron efectos reversibles inducidos por el boceprevir sobre la fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra. Con esta dosis, las exposiciones AUC al boceprevir son aproximadamente 1,3 veces más altas que aquellas de los seres humanos con la dosis recomendada de 800 mg tres veces al día. También se observó disminución de la fertilidad en ratas macho, probablemente como consecuencia de la degeneración testicular. Con un nivel de dosis de 15 mg/kg no se observó degeneración testicular resultando en exposiciones AUC al boceprevir menores que aquellas de los seres humanos con la dosis recomendada de 800 mg tres veces al día.

La degeneración testicular no se observó en ratones y monos que recibieron boceprevir durante 3 meses en dosis de hasta 900 o 1000 mg/kg, respectivamente. Con estas dosis, las exposiciones AUC al boceprevir son aproximadamente 6,8 y 4,4 veces más altas en ratones y monos, respectivamente, que aquellas de los seres humanos con la dosis recomendada de 800 mg tres veces al día. Además, la limitada supervisión clínica no ha revelado evidencia de toxicidad testicular en sujetos humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de VICTRELIS como tratamiento para la infección crónica debida a hepatitis C (genotipo 1) en aproximadamente 1500 sujetos adultos que no fueron tratados previamente (SPRINT-2) o que fracasaron previamente a la terapia con peginterferón alfa y ribavirina (RESPOND-2) en los estudios clínicos de Fase 3.

Sujetos No Tratados Previamente

SPRINT-2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que comparó dos regímenes terapéuticos de 800 mg de VICTRELIS por vía oral tres veces al día en combinación con PR [1,5 µg/kg/semana de PegIntron por vía subcutánea y la administración de REBETOL sobre la base del peso (800-1400 mg/día por vía oral dividido en dos veces al día)] con PR solo en sujetos adultos que tenían una infección crónica por hepatitis C (HCV genotipo 1) con niveles detectables de HCV-RNA y que no fueron tratados previamente con terapia interferón alfa. Los sujetos se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1 dentro de dos cohortes distintas (Cohorte 1/sujetos no de raza negra y Cohorte 2/sujetos de raza negra y fueron estratificados por genotipo del HCV (1a o 1b) y por carga viral de HCV-RNA (≤400,000 UI/ml vs. >400,000 UI/ml) a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento:

- PegIntron + REBETOL durante 48 semanas (PR48).
- PegIntron + REBETOL durante cuatro semanas seguido por 800 mg de VICTRELIS tres veces al día + PegIntron + REBETOL durante 24 semanas. Entonces los sujetos continuaron con regímenes diferentes sobre la base de la Semana 8 de Tratamiento (TW8) hasta la terapia guiada por la respuesta (VICTRELIS-RGT) en la TW24. Todos los sujetos de este grupo de tratamiento estuvieron restringidos a 24 semanas de terapia con VICTRELIS.
 - Los sujetos con HCV-RNA no detectable en la TW8 (sujetos que responden precozmente) y que resultaron negativos en la TW24 discontinuaron la terapia e ingresaron al período de seguimiento en la semana TW28.
 - Los sujetos con HCV-RNA detectable en la TW8 o cualquier semana de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

tratamiento posterior pero que subsecuentemente resultaron negativos en la TW24 (sujetos que responden tardíamente) fueron cambiados de manera cegada a placebo en la visita de la TW28 y continuaron con la terapia PegIntron + REBETOL durante otras 20 semanas, por un total de 48 semanas de tratamiento.

- PegIntron + REBETOL durante cuatro semanas seguido por 800 mg de VICTRELIS tres veces al día + PegIntron + REBETOL durante 44 semanas (VICTRELIS-PR48).

Todos los sujetos con HCV-RNA detectable en plasma en la TW24 fueron discontinuados del tratamiento. La Respuesta Viroológica Sostenida (SVR) se definió como HCV-RNA no detectable en la Semana 24 de Seguimiento. Se utilizaron los resultados del HCV-RNA plasmático en la Semana 12 de Seguimiento si no estaban disponibles los resultados del nivel HCV-RNA plasmático en la Semana 24 de Seguimiento.

La edad promedio de los sujetos aleatorizado fue de 49 años. La distribución racial de los sujetos fue la siguiente: 82% de raza blanca, 14% de raza negra y 4% otras. La distribución de los sujetos por género fue 60% en hombres y 40% en mujeres.

La adición de VICTRELIS a PegIntron y REBETOL aumentó significativamente las tasas de SVR comparadas con PegIntron y REBETOL solos en la cohorte combinada (63% a 66% en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con 38% en el control PR48) para los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (población de Grupo Completo de Análisis). Las tasas de SVR para los sujetos de raza negra en un análisis predefinido que recibieron la combinación VICTRELIS con PegIntron y REBETOL fueron 42% a 53% (véase Tabla 10).

Tabla 10
Respuesta Viroológica Sostenida (SVR)¹ y Tasas de Recaidas² en Sujetos No tratados Previamente

Cohortes del Estudio	VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	PR48
Cohorte 1 Más Cohorte 2 (todos los sujetos)	n=368	n=366	n=363
SVR ¹ %	63	66	38
Recaida ² % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
Cohorte 1 Más Cohorte 2 (sujetos sin cirrosis)			
SVR ^{1,3} % (n/N)	65 (228/352)	68 (232/342)	38 (132/350)
Cohorte 1 (sujetos que no son de raza negra)	n=316	n=311	n=311
SVR ¹ %	67	68	40
Recaida ² % (n/N)	9 (21/232)	8 (18/230)	23 (37/162)
Cohorte 2 (sujetos de raza negra)	n=52	n=55	n=52
SVR ¹ %	42	53	23
Recaida ² % (n/N)	12 (3/25)	17 (8/35)	14 (2/14)

¹El Grupo Completo de Análisis (FAS) consistió de todos los sujetos aleatorizados (N=1097) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (PegIntron, REBETOL o VICTRELIS).
²Respuesta Viroológica Sostenida (SVR), informada como HCV-RNA plasmática < 25 UI/ml en la semana de seguimiento (FW) 24. Se utilizó el último valor disponible de HCV-RNA durante el período de la FW24 o después de este período. Si el valor de HCV-RNA en la FW24 no estaba disponible, se mantuvo el valor de la FW12.
³La tasa de recaída fue la proporción de sujetos con HCV-RNA indetectable al Final del Tratamiento (EOT) y con HCV-RNA detectable (\geq 25 UI/ml) al Final del Período de Seguimiento (EOF) entre los sujetos en que fue indetectable en el EOT y con datos no ausentes al Final el Período de Seguimiento (EOF).
⁴Incluye sujetos con datos basales faltantes respecto a la cirrosis de acuerdo a lo diagnosticado mediante la biopsia hepática.

En sujetos con cirrosis en el período basal, la respuesta virológica sostenida fue más alta en aquellos que recibieron tratamiento con la combinación de VICTRELIS con PegIntron y REBETOL durante 44 semanas después de la terapia de Lead-in con PegIntron y REBETOL (10/24, 42%) comparados con aquellos que recibieron RGT (5/16, 31%).

Respuesta Viroológica Sostenida (SVR) Basada en los Resultados del HCV-RNA en la TW8

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

La Tabla 11 presenta la respuesta virológica sostenida basada en los resultados de HCV-RNA en la TW8, en sujetos no tratados previamente. Un 58% (208/368) de los sujetos del grupo VICTRELIS-RGT y 56% (204/366) de sujetos del grupo VICTRELIS-PR48 presentaron un nivel indetectable de HCV-RNA en la TW8 (sujetos que responden precozmente) comparado con un 17% (60/363) de sujetos del grupo PR48.

Tabla 11
Respuesta Virológica Sostenida (SVR) por Detección de HCV-RNA en la TW8 en Sujetos No Tratados Previamente en la Cohorte Combinada

	VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	PR48
SVR por Detección en la TW8, % (n/N)*	N=337	N=335	N=331
Indetectable	88 (184/208)	80 (184/204)	85 (51/60)
Detectable	36 (46/129)	40 (52/131)	30 (82/271)

*El denominador incluye sólo sujetos con resultados de HCV-RNA en la TW8.

Entre los sujetos con HCV-RNA detectable en la TW 8 que en la TW 24 consiguieron un nivel de HCV-RNA indetectable y completaron al menos 28 semanas de tratamiento, las tasas de SVR fueron un 66% (45/68) en el grupo VICTRELIS-RGT (4 semanas con PegIntron y REBETOL más 24 semanas de VICTRELIS con PegIntron y REBETOL seguidas de 20 semanas de PegIntron y REBETOL como monoterapia) y 75% (55/73) en el grupo con VICTRELIS-PR48 (4 semanas con PegIntron y REBETOL seguidas de 44 semanas con VICTRELIS más PegIntron y REBETOL).

Sujetos que Fracasaron con su Terapia Previa con Peginterferón Alfa y Ribavirina

RESPOND-2 fue un estudio aleatorizado, con grupo paralelo y doble ciego que comparó dos regímenes terapéuticos de 800 mg de VICTRELIS por vía oral tres veces al día en combinación con PR [1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y ribavirina cuya dosis se basó en el peso (600-1400 mg/día por vía oral dividida en dos veces al día)] comparado con solo PR en sujetos adultos con infección debida a hepatitis C crónica (HCV genotipo 1) con demostrada respuesta al Interferón (según lo definido por los antecedentes de una disminución en la carga viral de HCV-RNA mayor o igual a 2-log₁₀ en la Semana 12, pero nunca alcanzaron una SVR [sujetos que responden en forma parcial] o un nivel de HCV-RNA indetectable al final del tratamiento previo con un posterior nivel de HCV-RNA plasmático detectable [sujetos que sufrieron una recaída]). Los sujetos con disminuciones menores a 2-log₁₀ en el nivel de HCV-RNA en la semana 12 del tratamiento previo (sujetos que anteriormente no respondieron) no fueron elegibles para ser reclutados en este estudio clínico. Los sujetos se aleatorizaron en una proporción 1:2:2 y se estratificaron sobre la base de su respuesta al régimen previo de calificación (sujetos que sufrieron recaída comparado con sujetos que respondieron en forma parcial) y por subtipo de HCV (1a comparado con 1b) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- PegIntron + REBETOL durante 48 semanas (PR48)
- PegIntron + REBETOL durante cuatro semanas seguido por 800 mg de VICTRELIS tres veces al día + PegIntron + REBETOL durante 32 semanas. Entonces los sujetos continuaron con regímenes diferentes sobre la base de la TW8 y la terapia guiada por la respuesta (VICTRELIS-RGT) en la TW12. Todos los sujetos de este grupo de tratamiento estuvieron restringidos a 32 semanas de terapia con VICTRELIS.
 - Sujetos con HCV-RNA indetectable en la TW8 (sujetos que respondieron precozmente) y TW12 y que completaron la terapia en la visita TW36.
 - Los sujetos con un nivel de HCV-RNA detectable en la TW8 pero que en la TW12 fue indetectable (sujetos que responden tardíamente) se cambiaron de una manera cegada a placebo en la visita de la TW36 y continuaron el tratamiento con PegIntron + REBETOL durante 12 semanas más, por un total de 48 semanas de tratamiento.
- PegIntron + REBETOL durante cuatro semanas seguido por 800 mg de VICTRELIS tres veces al día + PegIntron + REBETOL durante 44 semanas (VICTRELIS-PR48).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg

Todos los sujetos con HCV-RNA detectable en plasma en la TW12 fueron discontinuados del tratamiento. La Respuesta Viroológica Sostenida (SVR) se definió como un nivel de HCV-RNA no detectable en la Semana 24 de Seguimiento. Se utilizaron los resultados del HCV-RNA plasmático en la Semana 12 de Seguimiento si los resultados del HCV-RNA plasmático no estaban disponibles en la Semana 24 de Seguimiento.

La edad promedio de los sujetos aleatorizado fue de 53 años. La distribución racial de los sujetos fue la siguiente: 85% de raza blanca, 12% de raza negra y 3% otras. La distribución de los sujetos por género fue 67% en hombres y 33% en mujeres.

La adición de VICTRELIS a PegIntron y REBETOL aumentó significativamente las tasas de SVR comparadas con PegIntron/REBETOL solos en la cohorte (59% a 66% en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con 23% en el control PR48) para los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (población de Grupo Completo de Análisis) (véase Tabla 12).

Tabla 12
Respuesta Viroológica Sostenida (SVR)* † y Tasas de Recaídas ‡ para Sujetos que Fracasaron con su Terapia Previa con Peginterferón Alfa y Ribavirina

		VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	PR48
		N=162	N=161	N=80
SVR* %		59	66	23
Recaída ‡ % (n/N)		14 (16/111)	12 (14/121)	28 (7/25)
SVR (sujetos sin cirrosis) § (n/N)		62 (90/145)	65 (90/139)	26 (18/70)
SVR mediante la Respuesta a la Terapia Previa con Peginterferón y Ribavirina				
Respuesta Previa	Sujetos que sufrieron Recaída, % (n/N)	70 (73/105)	75 (77/103)	31 (16/51)
	Sujetos que responden en forma parcial, % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
<small>* El Grupo Completo de Análisis (FAS) consistió de todos los sujetos aleatorizados (N=409) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento del estudio (PegIntron, REBETOL o VICTRELIS). † Respuesta Viroológica Sostenida (SVR): informada como HCV RNA plasmático < 25 UI/ml en la semana de seguimiento (TW) 24. Se utilizó el último valor disponible de HCV-RNA durante el período de la FW24 o después de este período. Si el valor de HCV RNA en la FW24 no estaba disponible, se mantuvo el valor de la FW12. ‡ La tasa de recaída fue la proporción de sujetos con HCV-RNA indetectable al Final del Tratamiento (EOT) y con HCV-RNA detectable (≥ 25 UI/ml) al Final del Período de Seguimiento (EOF) entre los sujetos en que fue indetectable en el EOT y con datos no ausentes al Final el Período de Seguimiento (EOF). § Incluye sujetos con datos basales tanto respecto a la cirrosis de acuerdo a lo diagnosticado mediante la biopsia hepática. Sujetos que respondieron anteriormente en forma parcial = sujetos que fracasaron en la obtención de una SVR después de al menos 12 semanas de tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina, pero que demostraron una reducción del nivel de HCV-RNA ≥ 2-log₁₀ en la Semana 12. Sujetos que sufrieron anteriormente una recaída = sujetos que fracasaron en la obtención de una SVR después de al menos 12 semanas de tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina, pero presentaron un nivel de HCV-RNA indetectable al final del tratamiento.</small>				

En sujetos con cirrosis en el período basal, la respuesta virológica sostenida fue más alta en aquellos que recibieron tratamiento con la combinación de VICTRELIS con PegIntron y REBETOL durante 44 semanas después de la terapia de Lead-In con PegIntron y REBETOL de 4 semanas (17/22, 77%) comparados con aquellos que recibieron RGT (6/17, 35%).

Respuesta Viroológica Sostenida (SVR) Basada en los Resultados del HCV-RNA en la TW8

La Tabla 13 presenta la respuesta virológica sostenida basada en los resultados de HCV-RNA en la TW8, en sujetos que fracasaron con su terapia previa. Un 58% (74/162) de los sujetos del grupo VICTRELIS-RGT y 52% (84/161) de sujetos del grupo VICTRELIS-PR48 presentaron un nivel indetectable de HCV-RNA en la TW8 (sujetos que responden precozmente) comparado con un 9% (7/80) de sujetos del grupo PR48.

Tabla 13
Respuesta Viroológica Sostenida (SVR) por Detección del Nivel de HCV-RNA en la TW8 en Sujetos que Fracasaron con su Terapia Previa

	VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	PR48
SVR por Detección en la TW8, % (n/N)*	N=148	N=154	N=72
Indetectable	88 (85/74)	88 (74/84)	100 (7/7)
Detectable	40 (29/72)	43 (30/70)	14 (9/65)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

*El denominador incluye sólo sujetos con resultados de HCV-RNA en la TW8.

Entre los sujetos con HCV-RNA detectable en la TW 8 que consiguieron un nivel de HCV-RNA indetectable en la TW12 y completaron al menos 36 semanas de tratamiento, las tasas de SVR fueron un 79% (27/34) en el grupo VICTRELIS-RGT (4 semanas con PegIntron y REBETOL más 32 semanas de VICTRELIS con PegIntron y REBETOL seguidas de 12 semanas de PegIntron y REBETOL como monoterapia) y 72% (29/40) en el grupo con VICTRELIS-PR48 (4 semanas con PegIntron y REBETOL seguidas de 44 semanas con VICTRELIS más PegIntron y REBETOL).

Grado de Respuesta al Interferón durante la Terapia de Lead-In con Peginterferón alfa y Ribavirina

Sujetos No Tratados Previamente

En sujetos no tratados previamente evaluados en el estudio SPRINT-2, la respuesta al interferón (definida como una disminución mayor o igual a 1-log_{10} en la carga viral en la TW4) resultó predictiva de una SVR. Los sujetos tratados con VICTRELIS que demostraron respuesta al interferón en la TW4 alcanzaron tasas de SVR de 81% (203/252) en el grupo con VICTRELIS-RGT y 79% (200/254) en el grupo con VICTRELIS-PR48, comparados con un 52% (134/260) en sujetos tratados con PegIntron/REBETOL.

Los sujetos tratados con VICTRELIS que demostraron baja respuesta al interferón (definida como una disminución mayor o igual a 1-log_{10} en la carga viral en la TW4), alcanzaron tasas de SVR de 28% (27/97) en el grupo con VICTRELIS-RGT y 38% (36/95) en el grupo con VICTRELIS-PR48, comparado con un 4% (3/83) de los sujetos tratados con PegIntron/REBETOL. Los sujetos con una disminución menor a $0,5\text{-log}_{10}$ en la carga viral en la TW4 alcanzaron tasas de SVR de 28% (13/47) en el grupo con VICTRELIS-RGT y 30% (11/37) en el grupo con VICTRELIS-PR48, comparados con un 0% (0/25) en sujetos tratados con PegIntron/REBETOL. Se prevé que los sujetos con una reducción menor a $0,5\text{ log}_{10}$ en la carga viral en la TW4 con peginterferón alfa más ribavirina solos presenten una respuesta nula (una reducción menor que 2-log_{10} en la carga viral en la TW12) a la terapia con peginterferón alfa y ribavirina.

Sujetos que Fracasaron con su Terapia Previa con Peginterferón Alfa y Ribavirina

En sujetos que recayeron previamente y respondieron parcialmente y fueron evaluados en el estudio RESPOND-2, la respuesta al interferón (definida como una disminución mayor o igual a 1-log_{10} en la carga viral en la TW4) resultó predictiva de la SVR. Los sujetos tratados con VICTRELIS que demostraron respuesta al interferón en la TW4 alcanzaron tasas de SVR de 74% (81/110) en el grupo con VICTRELIS-RGT y 79% (90/114) en el grupo con VICTRELIS-PR48, comparados con un 27% (18/67) en sujetos tratados con PegIntron/REBETOL. Los sujetos tratados con VICTRELIS que demostraron baja respuesta al interferón (definida como una disminución mayor o igual a 1-log_{10} en la carga viral en la TW4), alcanzaron tasas de SVR de 33% (15/46) en el grupo con VICTRELIS-RGT y 34% (15/44) en el grupo con VICTRELIS-PR48, comparado con un 0% (0/12) de los sujetos tratados con PegIntron/REBETOL.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

VICTRELIS se presenta en cápsulas duras de 200 mg.

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Condiciones de almacenamiento para Distribuidores y Farmacias:

Mantener entre 2°C y 8°C. No congelar.

Condiciones de almacenamiento para el Paciente:

Existen 2 opciones:

1. conservar entre 2°C y 8°C. No congelar.

2. Conservar a temperatura inferior a 30°C hasta un máximo de 3 meses, durante su uso.

Mantener el envase bien cerrado.

Ingredientes activos: boceprevir

Ref.: RF311806/11

Reg.ISP N° 19514/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

Ingredientes inactivos: lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado y magnesio estearato, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, gelatina, c.s.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

[Véase la Guía del medicamento para el paciente aprobado por la FDA.]

VICTRELIS debe utilizarse en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, aplicándose de esta manera también todas las contraindicaciones y advertencias para peginterferón alfa y ribavirina.

17.1 Embarazo

La ribavirina no debe ser utilizada por mujeres que están embarazadas o por hombres cuyas parejas están embarazadas. No se debe iniciar una terapia con ribavirina a menos que se haya obtenido inmediatamente antes un informe de una prueba de embarazo con resultado negativo. Se debe aconsejar a las pacientes mujeres que pueden llegar a embarazarse y a los pacientes hombres con pareja femenina que pueden llegar a embarazarse de los riesgos teratogénicos/embriocidas de la ribavirina y se les debe dar instrucciones para utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y por 6 meses posteriores a la terapia. Se debe aconsejar a los pacientes de informar inmediatamente al médico en el caso de un embarazo *[véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Las mujeres fértiles que pueden llegar a embarazarse y los hombres deben usar al menos dos métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos 6 meses después que concluido el tratamiento. Debido a que es posible que los anticonceptivos hormonales sistémicos no sean efectivos en mujeres que están tomando VICTRELIS, las mujeres deben utilizar dos métodos anticonceptivos alternativos y efectivos, tales como dispositivos intrauterinos y métodos de barrera durante el tratamiento con VICTRELIS junto con ribavirina *[véase Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Con el fin de realizar una estrecha vigilancia de los resultados maternos y fetales de las mujeres embarazadas expuestas a ribavirina, se ha establecido el Registro de Embarazo con Ribavirina. Se debiera incentivar a los pacientes a registrarse llamando a la autoridad sanitaria.

17.2 Anemia

Se debe informar a los pacientes que la anemia puede aumentar cuando VICTRELIS se administra con peginterferón alfa y ribavirina *[véase Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)]*. Se debe aconsejar a los pacientes que las evaluaciones de laboratorio son necesarias antes de iniciar la terapia y en forma periódica de allí en adelante *[véase Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

17.3 Neutropenia

Se debe informar a los pacientes que la neutropenia puede aumentar cuando VICTRELIS se administra con peginterferón alfa y ribavirina *[véase Advertencias y Precauciones (5.3) y Reacciones Adversas (6.1)]*. Se debe aconsejar a los pacientes que las evaluaciones de laboratorio son necesarias antes de iniciar la terapia y en forma periódica de allí en adelante *[véase Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

17.4 Seguridad del Uso

Se debe aconsejar a los pacientes que VICTRELIS no puede utilizarse solo sin las terapias de combinación anti-HCV, debido a la alta probabilidad de resistencia *[véase Indicaciones y Uso (1)]*. Véase los insertos del Envase de peginterferón alfa y ribavirina para obtener información adicional acerca de los consejos que se le deben entregar al paciente sobre el uso de estos medicamentos en combinación con VICTRELIS.

Los pacientes deben ser informados acerca de las posibles interacciones medicamentosas serias con VICTRELIS y que algunos medicamentos no deben tomarse con VICTRELIS *[véase Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.4), Interacciones Medicamentosas (7) y Farmacología Clínica (12.3)]*.

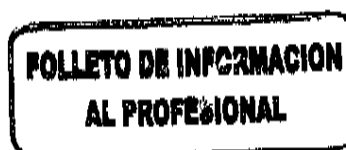
17.5 Dosis no tomadas de VICTRELIS

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VICTRELIS CÁPSULAS 200 mg**

Si un paciente no toma una dosis y faltan menos de 2 horas antes de la siguiente dosis, debe saltarse la dosis no tomada. Si un paciente no toma una dosis y faltan 2 o más horas antes de la siguiente dosis, debe tomar la dosis faltante con alimento y reanudar el esquema normal de administración.

17.6 Transmisión del Virus de la Hepatitis C

Se debe informar a los pacientes que se desconoce el efecto del tratamiento de la infección de la hepatitis C sobre la transmisión y que deben tomar medidas adecuadas de precaución para impedir la transmisión del virus de la hepatitis C.



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.