



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2014 - Año de Honores al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN N°

**7532**

BUENOS AIRES,

03 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015816-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VICTRELIS / BOCEPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, BOCEPREVIR 200 mg, aprobada por Certificado N° 56.739.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo*

DISPOSICIÓN N° **7532**

Que a fojas 942 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VICTRELIS / BOCEPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, BOCEPREVIR 200 mg, aprobada por Certificado N° 56.739 y Disposición N° 3529/12, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., cuyos textos constan de fojas 780 a 827, 834 a 881 y 888 a 935, para los prospectos y de fojas 828 a 833, 882 a 887 y 936 a 941, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3529/12 los prospectos autorizados por las fojas 780 a 827 y la información para el paciente autorizada por las fojas 828 a 833, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **7532**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.739 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015816-13-1

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**7532**

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7532** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.739 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: VICTRELIS / BOCEPREVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, BOCEPREVIR 200 mg. Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3529/12. Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020935-11-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5706/13.	Prospectos de fs. 780 a 827, 834 a 881 y 888 a 935, corresponde desglosar de fs. 780 a 827. Información para el paciente de fs. 828 a 833, 882 a 887 y 936 a 941, corresponde desglosar de fs. 828 a 833.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC., Titular del Certificado de Autorización N° 56.739 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....03 NOV 2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-015816-13-1

DISPOSICIÓN N° **7532**

Jfs

**Ing ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**VICTRELIS®**

**Boceprevir 200 mg**

**Cápsulas duras**

**Administración oral**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**FÓRMULA**

Cada cápsula de VICTRELIS® contiene:

<b>Boceprevir</b>	<b>200 mg</b>
Celulosa microcristalina	40 mg
Lactosa monohidrato	56 mg
Almidón pregelatinizado	60mg
Croscarmelosa sódica	24 mg
Lauril sulfato de sodio	12 mg
Estearato de magnesio	8 mg

El capuchón de color marrón-amarillento de la cápsula está compuesto por 0,0377% de Óxido de hierro rojo (E172); 0,5976% de Óxido de hierro amarillo (E172); 0,7866% de Dióxido de titanio y 98,5781% de Gelatina. El cuerpo de color blanco opaco de la cápsula está compuesto por 0,1882% de Óxido de hierro amarillo (E172); 2,6578% de Dióxido Titanio y 97,1540% de Gelatina. La cápsula está impresa con tinta roja (colorante SB-1100) que contiene Shellac, y Óxido de hierro rojo(E172).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

Código ATC: J05AE – Inhibidores de la proteasa.

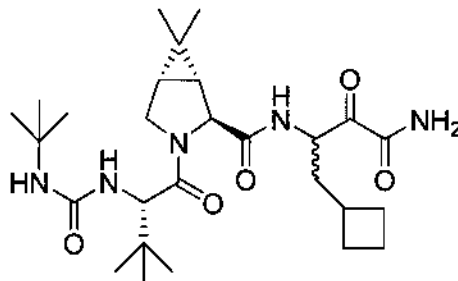
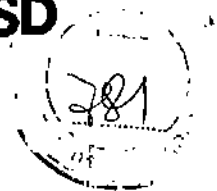
**DESCRIPCIÓN**

VICTRELIS® (boceprevir) es un inhibidor de la proteasa de serina de la proteína 3 no estructural (NS3) del virus de la hepatitis C (HCV). Boceprevir tiene el siguiente nombre químico: (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(cyclobutilmetil)-2,3dioxopropil]-3-[2(S)-[[[1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-3,3-dimetil-1-oxobutil]-6,6-dimetil-3azabicyclo[3.1.0]hexan-2(S)-carboxamida. La fórmula molecular es: C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> y su peso molecular es 519.7. Boceprevir tiene la siguiente estructura molecular:

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Boldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**INDICACIONES**

VICTRELIS® (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica de genotipo 1, en combinación con peginterferon alfa (PegIFN $\alpha$ ) y ribavirina (RBV), en pacientes adultos (de 18 años y mayores) con enfermedad hepática compensada, inclusive cirrosis, que no han sido tratados previamente, o que fracasaron con un tratamiento previo.

Dicha indicación está basada en evidencia proveniente de dos estudios clínicos Fase 3 llevados a cabo con VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa-2b (PegIFN $\alpha$ 2b)/ RBV, SPRINT-2 en pacientes no tratados previamente, y RESPOND-2 en pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo. De este último estudio quedaron excluidos los pacientes que habían tenido respuesta nula previa (ello se definió por una declinación < 2,0 log<sub>10</sub> en el ARN del HCV a la Semana de Tratamiento 12). Sin embargo, los resultados de los estudios Fase 3 incluyeron un análisis post-hoc de una población similar a los pacientes con respuesta nula (definidos como pacientes con sensibilidad deficiente a interferón a la semana de tratamiento 4 [disminución < 1,0 log<sub>10</sub> en el ARN del HCV] (consulte la sección **ESTUDIOS CLÍNICOS**).

El tratamiento con VICTRELIS® lo debe iniciar y controlar un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica. Antes de comenzar el tratamiento se deben considerar los puntos siguientes:

- VICTRELIS® no se debe utilizar como monoterapia, sino únicamente en combinación con peginterferon alfa y ribavirina.
- La eficacia de VICTRELIS® no ha sido estudiada en pacientes que fracasaron previamente con un régimen de tratamiento que incluyó a VICTRELIS® u otros inhibidores de la proteasa (PIs) NS3/4A del virus de la hepatitis C.
- Los pacientes con respuesta deficiente a interferón tratados con VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa-2b y ribavirina tienen menos probabilidades de lograr una respuesta virológica sostenida (SVR, por sus siglas en inglés), y una tasa más alta de sustituciones asociadas a resistencia al fracasar el tratamiento, en comparación con los pacientes con mayor respuesta a peginterferon alfa-2b y ribavirina [Consulte la Sección Estudios Clínicos y Microbiología, Resistencia].

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Góndental  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

*Poblaciones geriátricas (> 65 años)*

Los estudios clínicos de VICTRELIS® solo incluyeron cantidades limitadas de pacientes de 65 años y mayores. Antes de recetar VICTRELIS® a pacientes geriátricos se debe tener en cuenta la reducción en la función hepática, renal o cardíaca, las enfermedades concomitantes, u otros tratamientos medicamentosos (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

*Poblaciones pediátricas (< 18 años)*

No se dispone de ningún dato (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**FARMACODINAMIA**

**Mecanismo de acción**

VICTRELIS® es un inhibidor de la proteasa de serina de la proteína 3 no estructural (NS3/4A) del virus de la hepatitis C (HCV) que se une en forma covalente, aunque reversible, al sitio serina (Ser139) activo de la proteasa NS3/4A a través de un grupo funcional (alfa)-cetoamida, a fin de inhibir la replicación viral en las células del huésped infectado por el virus de la hepatitis C.

**MICROBIOLOGÍA**

**Actividad antiviral en cultivos celulares**

La actividad antiviral de boceprevir se evaluó en un ensayo de bioquímica para inhibidores lentos de unión a la proteasa NS3/4A, y en un sistema de replicón del HCV. Los valores IC<sub>50</sub> e IC<sub>90</sub> para boceprevir fueron aproximadamente de 200 nM y 400 nM, respectivamente, en un ensayo de cultivo celular de 72 horas. La pérdida del ARN del replicón parece ser de primer orden respecto al tiempo del tratamiento. El tratamiento a la IC<sub>90</sub> durante 72 horas tuvo como resultado una caída de 1-log en el ARN del replicón. La exposición prolongada resultó en una disminución de 2-log en los niveles de ARN al Día 15.

La actividad anti-HCV de boceprevir en el cultivo celular fue aproximadamente 2 veces menor para un replicón del HCV obtenido de un aislado único de genotipo 1a, comparado con el replicón obtenido del aislado 1b. En los ensayos de replicones, boceprevir mostró una actividad reducida aproximadamente 2 veces contra un aislado de genotipo 2a respecto a los aislados de replicones de genotipo 1a y 1b. En un ensayo bioquímico, boceprevir mostró una actividad reducida aproximadamente 3 y 2 veces contra las proteasas NS3/4A obtenidas de aislados únicos representativos de los genotipos 2 y 3a del HCV respectivamente, en comparación con una proteasa NS3/4A obtenida de genotipo 1b. La presencia de suero humano al 50% redujo la actividad anti-HCV de boceprevir en el cultivo celular aproximadamente 3 veces.

La evaluación de las diferentes combinaciones de boceprevir e interferón alfa-2b que produjeron 90% de supresión del replicón del ARN en el cultivo celular mostró efectos de adición sin indicios de sinergia ni antagonismo.

Réctor Casado  
Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**Confidencial**

Sebastián Goldentul  
Director Técnico

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Resistencia

*Estudios in vitro*

La actividad de boceprevir contra el replicón de genotipo 1a se vio reducida (de 2 a 6 veces) por las sustituciones de los aminoácidos siguientes en el dominio de la proteasa NS3/4A: V36A/I/M, Q41R, T54A/S, V55A/I, R155K/M/Q y V158I. Las sustituciones T54C, R155G/I/T y A156S/T/V produjeron una reducción de más de 10 veces en la actividad anti-HCV de boceprevir. Las sustituciones V55I y D168N no redujeron la sensibilidad de boceprevir. Las veces en que se redujo la actividad anti-HCV de boceprevir por las sustituciones asociadas a resistencia doble fueron aproximadamente iguales al resultado para las sustituciones individuales.

La actividad de boceprevir contra el replicón de genotipo 1b se vio reducida (de 2 a 8 veces) por las sustituciones de los aminoácidos siguientes en el dominio de la proteasa NS3/4A: V36A/M, Q41R, F43S, T54A/S, V55A/I, R155K, V158I, V170M y M175L. Las sustituciones A156S/T/V, V170A y V36M+R155K produjeron una reducción de más de 10 veces en la actividad anti-HCV de boceprevir. Las sustituciones D168V no redujeron la sensibilidad de boceprevir. Las veces en que se redujo la actividad anti-HCV de boceprevir por las sustituciones asociadas a resistencia doble fueron aproximadamente iguales al resultado para las sustituciones individuales.

Otras sustituciones del dominio de la proteasa no han sido estudiadas

Estudios de virología clínica

Se llevó a cabo un análisis en conjunto para explorar la asociación entre la detección de polimorfismos de aminoácidos de NS3/4A basales y el resultado del tratamiento en los dos estudios Fase 3, SPRINT-2 y RESPOND-2. Se detectaron polimorfismos asociados con resistencia en los virus de 6,7% de los sujetos en la línea basal: 5,4% tenían el virus de genotipo 1a, y 1,3% virus de genotipo 1b. Globalmente, en los pacientes que recibieron la combinación de boceprevir con PegIFN $\alpha$ 2b/RBV, la presencia de variantes de aminoácidos asociados con resistencia (RAVs) en la línea basal solamente no pareció tener una asociación notable con la respuesta al tratamiento.

En un análisis en conjunto de los pacientes no tratados previamente y los que fracasaron con un tratamiento previo que recibieron cuatro semanas de PegIFN $\alpha$ 2b/RBV seguido por boceprevir 800 mg tres veces por día en combinación con PegIFN $\alpha$ 2b/RBV en dos estudios Fase 3, se detectaron RAVs posteriormente a la línea basal en 53% de los pacientes que no tenían respuesta virológica sostenida. En los pacientes tratados con boceprevir, la sensibilidad al interferón (definida por una reducción  $\geq 1\text{-log}_{10}$  en la carga viral a la semana de tratamiento 4), estuvo asociada con la detección de menor cantidad de RAVs. De dichos pacientes 6% tuvieron RAVs en comparación con 41% de los pacientes con una reducción  $< 1\text{-log}_{10}$  en la carga viral a la semana 4 de tratamiento (sensibles en forma deficiente a interferón). En los pacientes tratados con boceprevir con análisis de muestras posteriores a la línea basal en busca de RAVs, la sensibilidad al interferón se asoció a la detección de menor cantidad de RAVs. Treinta y uno por ciento de dichos pacientes tuvo RAVs posteriores a la línea basal en comparación con 68% de los pacientes con reducciones  $< 1\text{-log}_{10}$  en la carga viral a la semana 4 de tratamiento. No hubo ninguna diferencia significativa en la cantidad de

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C. Confidencial**

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

pacientes sin SVR con detección de RAVs que recibieron tratamiento guiado por la respuesta al compararlos con quienes recibieron 48 semanas de boceprevir/ PegIFN $\alpha$ 2b/ RBV. La RAVs detectadas con mayor frecuencia luego de la línea basal (> 25% de los sujetos) en quienes no tuvieron SVR fueron sustituciones de aminoácidos V36M (61%) y R155K (68%) en sujetos con virus de genotipo 1a, y T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%), y V170A (32%) en sujetos con virus de genotipo 1b.

Persistencia de mutaciones asociadas a resistencia

Los datos provenientes de un estudio que se encuentra en curso para el seguimiento a largo plazo de sujetos que no lograron una respuesta virológica sostenida en los estudios Fase 2 con boceprevir, de una duración media del seguimiento de aproximadamente 2 años, indicaron que las poblaciones con HCV huéspedes de ciertas sustituciones posbasales emergentes del tratamiento con boceprevir, pueden declinar con una abundancia relativa a lo largo del tiempo. Sin embargo, en los sujetos con datos disponibles, en un ensayo secuencial basado en la población siguieron siendo detectables una o más sustituciones emergentes del tratamiento con boceprevir en 25% de los sujetos luego de un seguimiento de 2,5 años. Las sustituciones de NS3/4A más comunes detectadas luego de 2,5 años de seguimiento fueron T54S y R155K. La falta de detección de una sustitución en un ensayo basado en la población no necesariamente indica que las poblaciones virales que llevan tal sustitución declinaron a un nivel de base que probablemente existía antes del tratamiento. Se desconoce cuál será el impacto clínico a largo plazo del surgimiento o persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia a boceprevir. No se dispone de información referida a la eficacia de boceprevir en sujetos expuestos previamente al fármaco, o que fracasaron con un tratamiento previo con un régimen con contenido de boceprevir. La mayoría de los pacientes en el estudio de seguimiento a largo plazo no recibieron el régimen de boceprevir indicado.

Efecto de los polimorfismos basales del HCV sobre la respuesta al tratamiento

Se llevó a cabo un análisis en conjunto para explorar la asociación entre la detección de polimorfismos aminoacídicos basales de NS3/4A, y el resultado del tratamiento en dos estudios Fase 3, SPRINT-2 y RESPOND-2.

A través de un método secuencial basado en la población, se detectaron polimorfismos basales asociados con resistencia en 7% de los sujetos. En general, la presencia de dichos polimorfismos solamente no tuvo un impacto sobre las tasas de respuesta virológica sostenida en sujetos tratados con boceprevir. Sin embargo, entre los sujetos con una respuesta relativamente deficiente a PegIFN $\alpha$ 2b/ RBV durante el período de asentamiento de 4 semanas, la eficacia de boceprevir se mostró reducida para quienes se había detectado V36M, T54A, T54S, V55A, o R155K en la línea basal. Los sujetos con dichos polimorfismos basales y una respuesta reducida a PegIFN $\alpha$ 2b/RBV representaron aproximadamente 1% de la cantidad total de sujetos tratados con boceprevir.

Resistencia cruzada

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenkul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Se demostró que muchas de las sustituciones de aminoácidos de NS3/4A emergentes del tratamiento detectadas en sujetos tratados con boceprevir que no lograron una respuesta virológica sostenida en los estudios clínicos Fase 3, reducen la actividad anti-HCV de otros inhibidores de la proteasa (PIs) NS3/4A del HCV. No se ha estudiado el impacto de la exposición previa a boceprevir, ni del fracaso del tratamiento sobre la eficacia de otros inhibidores de la proteasa NS3/4A del HCV. No se ha establecido la eficacia de boceprevir para los pacientes con antecedentes de exposición a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. No se prevé encontrar resistencia cruzada entre boceprevir e interferones, o entre boceprevir y ribavirina.

Farmacogenómica

Se demostró que una variante genética cerca del gen codificador para el interferon-lambda-3 (IL28B rs 12979860, un cambio de una C por una T) constituye un predictor potente de respuesta a PegIFN $\alpha$ 2b/ RBV. En 653 de 1.048 (62%) sujetos en el estudio SPRINT-2 (sin tratar previamente), y 259 de 394 (66%) sujetos en el estudio RESPOND-2 (fracasos del tratamiento previo) (consulte ESTUDIOS CLÍNICOS) se determinó el genotipo de IL28B rs12979860.

Globalmente, entre los sujetos que recibieron al menos una dosis de placebo o de boceprevir (población de Intención de Tratamiento Modificada) más PegIFN $\alpha$ 2b/RBV durante 48 semanas, las tasas de respuesta virológica sostenida tendieron a ser más bajas en quienes presentaban genotipos C/T y T/T, que en los pacientes con genotipo C/C, tanto en los pacientes no tratados previamente como en los fracasos a un tratamiento previo. Los resultados de este análisis retrospectivo por subgrupos se deben tomar con precaución por el pequeño tamaño de la muestra, y por las probables diferencias en las características demográficas o clínicas de la población del subestudio respecto a la población general del estudio.

**Tabla 1:** Tasas de respuesta virológica sostenida (SVR) por genotipo de IL28B rs12979860

Estudio clínico	Genotipo de IL28B rs12979860	SVR, % (n/N)		
		PegIFN $\alpha$ 2b/RBV-48 <sup>a</sup>	BOC/PegIFN $\alpha$ 2b/RBV (RGT)*	BOC/PegIFN $\alpha$ 2b/RBV 48 <sup>b</sup>
SPRINT-2 (sujetos sin tratar 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 un tratamiento previo)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

a: Para obtener una descripción de cada grupo de tratamiento, consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS**.

**Evaluación del efecto de VICTRELIS sobre el intervalo QTc**

En un estudio randomizado, de dosis múltiples, controlado con placebo y activo, y cruzado de cuatro formas diferentes, se evaluó a boceprevir en cuanto al efecto sobre los intervalos QT/QTc a las dosis de 800 mg tres veces por día (dosis terapéutica) y de 1200 mg tres veces por día en 36 sujetos sanos luego de dosis múltiples durante 5 días. Las concentraciones máximas promedio a las dosis de 800 y 1.200 mg fueron 1.690 ng/ml, y 1.940 ng/ml, respectivamente.

No hubo ninguna diferencia significativa en el intervalo QTc entre boceprevir y placebo. A las exposiciones máximas promedio de boceprevir de 1.690 y 1.940 ng/ml, logradas 2 horas después de la dosis para 800 y 1.200 mg, los incrementos promedio en el QTcF ajustado por placebo fueron 4,5 y 0,3 ms, con límites superiores del intervalo de confianza al 95% de 7,3 y 3,1 ms, respectivamente. Los incrementos promedio máximos observados en el QTcF ajustado por placebo tuvieron lugar a las 4 horas posteriores a la dosis, y fueron de 5,8 y 2,9 ms con los límites superiores del intervalo de confianza al 95 % de 8,7 y 5,7 ms, respectivamente. Por lo tanto, En dicho estudio, con demostrada capacidad para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza al 95% de una sola entrada para el QTc mayor ajustado por placebo, corregido por el basal por un método de corrección individual fue inferior a 10 ms, el umbral de alerta regulatorio. La dosis de 1200 mg produce un aumento de aproximadamente 15% en la exposición máxima de boceprevir, lo cual puede no cubrir las exposiciones por coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4, ni el uso en pacientes con deterioro hepático severo. Sin embargo, a las dosis estudiadas en el estudio minucioso del QT, no se identificó una relación evidente de la concentración con el QT. Por ende, no se prevén efectos sobre el QTc ante un escenario de exposición mayor.

**FARMACOCINETICA**

**Características de farmacocinética generales**

Las cápsulas de VICTRELIS® contienen una mezcla aproximadamente igual de dos diastereoisómeros. En plasma, la relación del diastereoisómero es de alrededor de 2:1, a favor del diastereoisómero activo, SCH534128. Las concentraciones plasmáticas de boceprevir que se describen más adelante, consisten en ambos diastereoisómeros. Las propiedades de farmacocinética de boceprevir fueron evaluadas en sujetos adultos sanos y en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (consulte la **Tabla 2** a continuación).

**Tabla 2:** Resumen de los parámetros de farmacocinética de boceprevir en estado de equilibrio en sujetos sanos (n = 71)

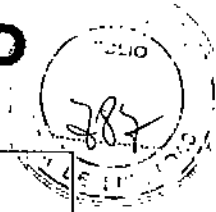
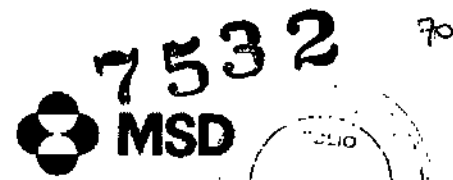
Dosis (mg)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC(τ) (ng•h/ml)	Depuración (l/h)	Volumen de distribución (l)
------------	--------------------------	----------------------	---------------------	---------------------	--------------------------------

Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

## PROYECTO DE PROSPECTO



800 tres veces por día	1.723	3,0	5.408	159	717
---------------------------	-------	-----	-------	-----	-----

AUC( $\tau$ ) = área bajo la curva de concentración plasmática referida al tiempo desde la hora 0 del intervalo de dosis.

Se han evaluado los perfiles de farmacocinética de dosis únicas y múltiples de boceprevir desde 50 mg hasta 800 mg, y de 100 mg hasta 1.200 mg, respectivamente. En general, los resultados de farmacocinética fueron similares entre sujetos sanos y pacientes de HCV.

### Absorción

Luego de su administración oral, boceprevir fue absorbido con una T<sub>max</sub> media de 2 horas. El AUC, la C<sub>max</sub>, y la C<sub>min</sub> en estado de equilibrio aumentaron de una manera menor a proporcional a la dosis, y las exposiciones individuales se superpusieron sustancialmente a 800 mg y 1200 mg, lo cual sugiere la disminución de la absorción a las dosis más altas. La acumulación es mínima (0,8 a 1,5 veces), y el estado de equilibrio farmacocinético se logra después de aproximadamente 1 día de dosis de tres veces por día.

La biodisponibilidad absoluta de VICTRELIS<sup>®</sup> no se estudió.

### Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

VICTRELIS<sup>®</sup> debe ser administrado con alimentos. Los alimentos aumentaron la exposición de boceprevir hasta 65% a la dosis de 800 mg tres veces por día, respecto al estado en ayunas. La biodisponibilidad de boceprevir resultó similar independientemente del tipo de comida (por ejemplo, de alto contenido graso vs. de bajo contenido graso), o de si se tomaba o no 5 minutos antes de comer, durante una comida, o inmediatamente después de finalizarla. Por lo tanto, VICTRELIS<sup>®</sup> se puede tomar independientemente del tipo de comida o del horario de la comida.

### Distribución

Boceprevir tiene un volumen promedio de distribución aparente (V<sub>d</sub>/F) promedio de aproximadamente 772 litros (n = 71) en estado de equilibrio. La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 75% luego de una dosis única de VICTRELIS<sup>®</sup> de 800 mg. Boceprevir se administra como una mezcla de dos diastereoisómeros en una proporción aproximadamente igual, la cual rápidamente se interconvierte en plasma: un diastereoisómero es farmacológicamente activo, y el otro diastereoisómero es inactivo.

### Metabolismo

Los estudios in vitro indican que boceprevir se metaboliza principalmente a través de la ruta mediada por aldooacetoreductasa (AKR) a metabolitos reducidos en cetona, los cuales no son activos contra el HCV. Luego de una dosis

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Golientul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

oral única de 800 mg de boceprevir marcado con C14, los metabolitos circulantes más abundantes fueron una mezcla diastereoisomérica de metabolitos reducidos en cetona con una exposición promedio aproximadamente 4 veces mayor que la de boceprevir. Boceprevir también sufre, a un nivel menor, un metabolismo oxidante mediado por CYP3A4/5.

### Eliminación

Boceprevir es eliminado con una vida media ( $t_{1/2}$ ) plasmática promedio de aproximadamente 3,4 horas ( $n = 71$ ). Boceprevir tiene una depuración corporal (CL/F) total promedio de aproximadamente 161 litros/hora ( $n = 71$ ). Luego de la administración de una dosis oral única de 800 mg de boceprevir marcado con C14, aproximadamente 79% y 9% de la dosis fue excretado en materia fecal y orina, respectivamente, y casi 8% y 3% del radiocarbono administrado se eliminó como boceprevir en materia fecal y orina. Los datos indican que boceprevir es eliminado principalmente por vía hepática.

### Poblaciones y condiciones especiales

#### *Pediatría*

El perfil de seguridad, eficacia, y farmacocinética de VICTRELIS® en pacientes pediátricos de menos de 18 años aún no se ha establecido.

#### *Geriatría*

El análisis de la farmacocinética de la población de VICTRELIS® indicó que la edad no tiene un efecto evidente sobre la exposición.

#### *Sexo*

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo en pacientes adultos.

#### *Raza*

El análisis de la farmacocinética de la población de VICTRELIS® indicó que la raza no tiene un efecto evidente sobre la exposición.

#### *Insuficiencia hepática*

En un estudio de pacientes con diferentes grados de deterioro hepático crónico estable (leve, moderado y severo), no se hallaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros de farmacocinética, y no se recomienda realizar ajustes de la posología.

Consulte los prospectos de Peginterferon alfa y Ribavirina para obtener datos de contraindicaciones en pacientes con descompensación hepática.

#### *Insuficiencia renal*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en los parámetros de farmacocinética entre pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ESRD) y sujetos sanos. En estos pacientes y en pacientes con cualquier grado de deterioro renal, no se requieren ajustes en la posología.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenlul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Consideraciones para la administración

**VICTRELIS®** debe ser administrado en combinación con PegIFN $\alpha$ /RBV. Antes de iniciar el tratamiento con **VICTRELIS®** se deben consultar los prospectos de Peginterferon alfa y Ribavirina.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de **VICTRELIS®** es 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) administrados por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) con alimentos (una comida o refrigerio liviano).

Pacientes sin cirrosis que no hayan sido tratados previamente.

- Inicie el tratamiento con peginterferon alfa y ribavirina durante 4 semanas (Semanas de Tratamiento 1 a 4). (Fase de 'Lead-in').
- Incorpore **VICTRELIS®** 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) al régimen de peginterferon alfa y ribavirina en la semana de tratamiento 5. Sobre la base de sus niveles de ARN del HCV en la Semana de Tratamiento 8, 12 y 24, utilice las pautas siguientes del Tratamiento Guiado por la Respuesta a fin de determinar la duración del tratamiento (consulte la **Tabla 3**).

**Tabla 3:** Duración del tratamiento empleando las pautas del Tratamiento Guiado por la Respuesta (RGT) en pacientes sin cirrosis, no tratados previamente

<b>EVALUACIÓN<sup>o</sup></b> <b>(Resultados del ARN del HCV)</b>		<b>ACCIÓN</b>
<b>A la Semana 8 de Tratamiento</b>	<b>A la Semana 24 de Tratamiento</b>	
Indetectable	Indetectable	Completar el régimen de tres fármacos (PegIFN $\alpha$ /RBV y BOC) en la Semana 28 de tratamiento.
Detectable	Indetectable	1. Continuar con los tres medicamentos hasta la Semana 36 de Tratamiento, y luego, 2. Administrar PegIFN $\alpha$ /RBV, hasta la Semana 48 de Tratamiento.

\* En los estudios clínicos, el nivel de ARN del HCV en plasma se midió empleando el ensayo COBAS® TaqMan® de Roche, con un límite inferior de detección de 9,3 UI/ml.

Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** **Confidencial**

Sebastián Goldenkul  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

- b Futilidad del tratamiento: Si el paciente muestra resultados del ARN del HCV  $\geq 1000$  UI/ ml a la Semana 8 de Tratamiento, o resultados  $\geq 100$  UI/ ml a la Semana 12 de Tratamiento, o si el paciente presenta un nivel detectable, confirmado, de ARN del HCV a la Semana 24 de Tratamiento, suspenda definitivamente el régimen de tres medicamentos.

Pacientes sin cirrosis que fracasaron con un tratamiento previo (pacientes que respondieron parcialmente y pacientes con recaída).

- Inicie el tratamiento con peginterferon alfa y ribavirina durante 4 semanas (Semanas de Tratamiento 1 a 4). (Fase de 'Lead-in').
- Luego agregue VICTRELIS® 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) al régimen de peginterferon alfa y ribavirina en la semana 5 del tratamiento. Sobre la base de sus niveles de ARN del HCV en la Semana de Tratamiento 8, 12 y 24 utilice las pautas siguientes del Tratamiento Guiado por la Respuesta a fin de determinar la duración del tratamiento (consulte la **Tabla 4**).

**Tabla 4:** Duración del tratamiento empleando las pautas del Tratamiento Guiado por la Respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis que fracasaron con un tratamiento previo (pacientes que respondieron parcialmente y pacientes con recaída).

EVALUACIÓN <sup>b*</sup> (Resultados del ARN del HCV*)		ACCIÓN
A la Semana 8 de Tratamiento	A la Semana 24 de Tratamiento	
Indetectable	Indetectable	Completar el régimen de tres fármacos (PegIFN $\alpha$ /RBV y BOC) en la Semana 36 de Tratamiento.

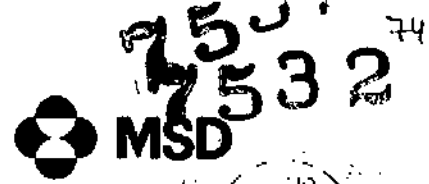
Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

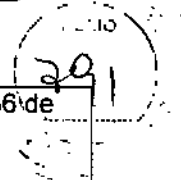
Sebastián Goldentul  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**PROYECTO DE PROSPECTO**



Detectable	Indetectable	1. Continuar con los tres medicamentos hasta la Semana 36 de Tratamiento, y luego,
		2. Administrar PegIFN $\alpha$ /RBV, hasta la Semana 48 de Tratamiento.



- Pacientes que respondieron parcialmente con anterioridad: pacientes con una disminución en su carga viral del ARN del HCV  $\geq 2\text{-log}_{10}$  a la Semana 12 pero que nunca lograron una respuesta virológica sostenida. Pacientes con recaída: quienes presentaron niveles indetectables del ARN del HCV al final del tratamiento previo pero que posteriormente mostraron niveles detectables del ARN del HCV en plasma.
- b Futilidad del tratamiento: Si el paciente muestra resultados del ARN del HCV  $\geq 1000$  UI/ml a la Semana 8 de Tratamiento, o resultados  $\geq 100$  UI/ml a la Semana 12 de Tratamiento, o si el paciente presenta un nivel detectable, confirmado, de ARN del HCV a la Semana 24 de Tratamiento, suspenda definitivamente el régimen de tres medicamentos.
- + En los estudios clínicos, el nivel de ARN del HCV en plasma se midió empleando el ensayo COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> de Roche, con un límite inferior de detección de 9,3 UI/ml.

Pacientes con respuesta previa nula

Pacientes con una disminución de menos de  $2\text{-log}_{10}$  del ARN del HCV a la semana 12 del tratamiento durante el tratamiento previo con peginterferon alfa y ribavirina deben recibir 4 semanas de peginterferon alfa y ribavirina seguido por 44 semanas de VICTRELIS<sup>®</sup> 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral tres veces por día (cada 7 a 9 horas) en combinación con peginterferon alfa y ribavirina. La suspensión de la terapia es recomendada en pacientes con resultados del ARN del HCV iguales o mayores a 1000 IU/mL a la semana 8 del tratamiento, o con resultados del ARN del HCV iguales o mayores a 100 IU/mL a la semana 12 del tratamiento, o con un nivel detectable, confirmado, de ARN del HCV a la Semana 24 de Tratamiento

Pacientes con cirrosis

Los pacientes con cirrosis compensada deben recibir 4 semanas de peginterferon alfa y ribavirina, seguido por 44 semanas de VICTRELIS<sup>®</sup> 800 mg (cuatro cápsulas de 200 mg) por vía oral, tres veces por día (cada 7 a 9 horas) en combinación con peginterferon alfa y ribavirina. La suspensión de la terapia es recomendada en pacientes con resultados del ARN del HCV iguales o mayores a 1000 IU/mL a la semana 8 del tratamiento, o con resultados del ARN del HCV iguales o mayores a 100 IU/mL a la semana 12 del tratamiento, o con un nivel detectable, confirmado, de ARN del HCV a la Semana 24 de Tratamiento

Para información adicional sobre el uso de VICTRELIS en pacientes con cirrosis compensada, ver Precauciones y Advertencias, Daño Hepático.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**Ajustes en la posología**

No se recomienda reducir la dosis de VICTRELIS®.

VICTRELIS® **no debe** administrarse sin peginterferon alfa y ribavirina.

Si el paciente sufre una reacción adversa seria que podría estar relacionada con peginterferon alfa y/o ribavirina, se debe reducir o suspender definitivamente la dosis de peginterferon alfa y/o ribavirina. Para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender definitivamente la dosis de peginterferon alfa y/o ribavirina consulte los prospectos de los productos peginterferon alfa y ribavirina.

*Deterioro renal*

No se requieren ajustes en la posología de VICTRELIS® en pacientes con cualquier grado de deterioro renal (ver **FARMACOCINÉTICA**).

*Deterioro hepático*

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado, o severo no se requieren ajustes de la dosis de VICTRELIS®. VICTRELIS®, en combinación con peginterferon alfa y ribavirina, está contraindicado en paciente cirróticos con puntuación de Child-Pugh > 6 (clase B y C) (ver **CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA**).

Para información adicional sobre el uso de VICTRELIS en pacientes con cirrosis compensada, ver Precauciones y Advertencias, Daño Hepático.

**Administración**

Tomar por vía oral con alimentos (una comida o tentempié liviano).

**Omisión de la dosis**

Si un paciente omite una dosis y faltan menos de 2 horas antes de la toma de la dosis siguiente, la dosis omitida se debe saltar.

Si un paciente omite una dosis y faltan 2 o más horas antes de la toma de la dosis siguiente, dicho paciente debe tomar la dosis omitida con alimentos y retomar el programa de administración normal.

**Futilidad del tratamiento**

La suspensión de la terapia es recomendada en todos los pacientes que muestren resultados del ARN del HCV  $\geq 1000$  UI/ ml a la Semana 8 de Tratamiento, o resultados  $\geq 100$  UI/ ml a la Semana 12 de Tratamiento, o si el paciente presenta niveles detectables, confirmados, de ARN del HCV a la Semana 24 de Tratamiento.

**CONTRAINDICACIONES**

VICTRELIS®, en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina (para obtener información adicional, consulte los prospectos de los productos Peginterferon alfa y Ribavirina) está contraindicado en:

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



- Pacientes con hipersensibilidad conocida a boceprevir (BOC), o a cualquiera de sus ingredientes (incluida la cápsula).
- Pacientes con hepatitis autoinmune.
- Pacientes con descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh > 6 [clase B y C]) (consulte **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA**).
- Mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas estén embarazadas (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- La coadministración oral con medicamentos sumamente dependientes de CYP3A4/5 para su depuración, y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos serios y/o que ponen en peligro la vida. Dichos medicamentos son los siguientes: amiodarona, astemizol, bepridilo, propafenona, quinidina, alfuzosina, doxazosina, silodosina, tamsulosina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampina, derivados ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), cisaprida, Hierba de San Juan, lovastatina, simvastatina, drospirenona, sildenafil o tadalafil cuando se los utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, pimozida y midazolam (administrado por vía oral), y triazolam (consulte **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Interacciones entre medicamentos**).

Tabla 2 Drogas que estan contraindicadas con VICTRELIS

Familia de Drogas	Drogas de la familia que estan contraindicadas con VICTRELIS	Comentarios Clínicos
Antagonistas Alfa 1-Adrenoreceptores	Alfuzosina, doxazosina, silodosina, tamsulosina	Eventos adversos asociados a los antagonistas alfa 1-adrenoreceptores como hipotensión y priapismo
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Pueden conducir a la pérdida de la respuesta virológica a Victrelis
Agentes Antimycobacterianos	Rifampina	Puede conducir a la pérdida de la respuesta virológica a Victrelis
Derivados Ergot	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Potencial para la toxicidad aguda por ergot caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agentes de Motilidad GI	Cisapride	Potencial para arritmias cardíacas
Productos Herbarios	Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	Puede conducir a la pérdida de la respuesta virológica a Victrelis
Inhibidores HMG-CoA Reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial para miopatía, incluyendo rhabdomiolisis.
Anticonceptivos Orales	Drospirenona	Potencial para hiperkalemia.

Héctor Casado Apoderado Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Sebastián Galdenzi Director Técnico Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Tabla 2 Drogas que estan contraindicadas con VICTRELIS

Familia de Drogas	Drogas de la familia que estan contraindicadas con VICTRELIS	Comentarios Clínicos
Inhibidor enzimático PDE5	Sildenafil o Tadalafil, cuando son utilizados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial*	Potencial para eventos adversos asociados a PDE5, incluyendo anomalías visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.
Neurolepticos	Pimozida	Potencial para arritmias cardíacas
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam; midazolam administrado oralmente †	Sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria.

\* Ver Interacciones Medicamentosas, Tabla 5 para la administración conjunta de sildenafil y tadalafil cuando se dosifica para la disfunción eréctil

† Ver Interacciones Medicamentosas, Tabla 5 para la administración parenteral de midazolam.

Antes de iniciar el tratamiento con VICTRELIS® se debe consultar la información de prescripción tanto de peginterferon alfa como de ribavirina.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Anemia**

Con el tratamiento con peginterferon alfa/ ribavirina se informó anemia. El agregado de VICTRELIS® a peginterferon alfa/ ribavirina está asociado con una disminución adicional en las concentraciones séricas de hemoglobina. Debería hacerse un conteo sanguíneo completo antes del tratamiento, a la semana 2 de tratamiento, a las semanas 4, 8, 12 y posteriormente, según el criterio clínico. Si la hemoglobina sérica es < 10 g/dl, se debe recomendar una disminución en la dosis de ribavirina y si es menor a 8,5 g/dL se recomienda la interrupción de ribavirina (Ver REACCIONES ADVERSAS Y ESTUDIOS CLÍNICOS).

En estudios clínicos la proporción de sujetos que experimentaron valores de hemoglobina menores a 10 g/dL y menores a 8,5 g/dL fue mayor en sujetos tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa-2b/ribavirina que en aquellos tratados con peginterferon alfa-2b/ribavirina.

En estudios clínicos el tiempo medio hasta la aparición de una concentración de hemoglobina menor a 10 g/dL, desde el inicio de la terapia, fue similar entre los pacientes tratados con VICTRELIS combinado con peginterferon alfa-2b/ribavirina (71 días con un rango de 15-337 días) y aquellos con solo peginterferon alfa-2b/ribavirina (71 días con un rango de 8-337 días). Determinados eventos adversos relacionados con la anemia, tales como disnea, disnea de

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Golientul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



esfuerzo, mareos y síncope se reportaron más frecuentemente en sujetos que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferon alfa/ribavirina que en aquellos tratados con peginterferon/ribavirina solamente.

En un estudio clínico prospectivo controlado y aleatorizado, los niveles de SVR y la tolerabilidad total fueron comparados con la reducción de la dosis de ribavirina o la administración de eritropoyetina (ver Estudios clínicos). En este estudio, el uso de eritropoyetina estuvo asociado con un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos en comparación con la reducción de la dosis de ribavirina. (Ver Estudios clínicos)

Para obtener información adicional sobre reducciones o interrupciones definitivas de la dosis de ribavirina, consulte el prospecto del producto.

### Neutropenia

En los estudios clínicos de Fase 2 y 3 la proporción de sujetos con recuentos de neutrófilos inferiores a  $0,5 \times 10^9$ /litro fue superior en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa-2b y ribavirina (7%) en comparación con los pacientes que recibieron solamente peginterferon alfa-2b/ribavirina (4%). En los estudios clínicos clave, tres pacientes sufrieron infecciones severas (2) o con peligro de la vida (1) dentro de los 14 días de una neutropenia Grado 3 o 4, y dos pacientes sufrieron neutropenia con peligro de la vida mientras recibían la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa/ ribavirina.

Un conteo completo de sangre (con conteo diferencial de leucocitos) debería obtenerse a las semanas 2, 4, 8, y 12 de tratamiento y en otros momentos, según el criterio clínico. El descenso del conteo de neutrófilos puede requerir la reducción o discontinuación de peginterferon alfa y ribavirina. Si se requiere discontinuación permanente de peginterferon alfa, tanto VICTRELIS como ribavirina también deben discontinuarse.

Para obtener información adicional sobre reducciones o interrupciones definitivas de la dosis de peginterferon alfa, consulte el prospecto del producto.

### Otras reacciones hematológicas

Casos de pancitopenia han sido reportados en pacientes que recibieron VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa y ribavirina en la experiencia postcomercialización. Recuentos sanguíneos completos (con conteos diferenciales de células blancas) deben ser obtenidos en el pre tratamiento y en las semanas de tratamiento 2, 4, 8 y 12, y deben ser vigilados de cerca en otros puntos de tiempo, como se considere clínicamente apropiado.

### Hipersensibilidad

Reacciones serias y agudas de hipersensibilidad (ej. urticaria, angioedema) han sido observadas durante la terapia combinada con VICTRELIS®, peginterferon alfa y ribavirina. De ocurrir estas reacciones, la terapia combinada debe

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

ser discontinuada e instituirse inmediatamente la terapia médica apropiada (ver **CONTRAINDICACIONES y EFECTOS ADVERSOS**).

**Daño Hepático**

La seguridad y eficacia de VICTRELIS, en combinación con peginterferon alfa y ribavirina, no ha sido estudiada en pacientes con cirrosis descompensada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

**Inductores potentes de CYP3A4**

El uso concomitante de VICTRELIS® con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) no es recomendado.

**Monoterapia con inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C**

Sobre la base de los resultados de los estudios clínicos, VICTRELIS® no debe emplearse solo, dada la alta probabilidad de aumento de la resistencia sin tratamientos de combinación anti-HCV (consulte **MICROBIOLOGÍA, Resistencia**).

No se sabe cuál es el efecto que tendrá el tratamiento con VICTRELIS® sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa del HCV administrados posteriormente, inclusive sobre un nuevo tratamiento con VICTRELIS®.

**Uso en pacientes con desórdenes hereditarios raros**

Pacientes con desórdenes hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp (una variante de deficiencia de lactasa) o la malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

**Poblaciones especiales**

***Mujeres embarazadas***

**Categoría X: Uso con ribavirina y peginterferon alfa**

Dado que VICTRELIS® debe utilizarse en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina, resultan aplicables al tratamiento de combinación las **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS** de aplicación a dichos fármacos. En todas las especies animales expuestas a ribavirina se demostraron efectos teratógenos y/o embriocidas significativos, y los interferones demostraron contar con efectos abortivos en animales. Para obtener detalles completos, consulte la información de prescripción para peginterferon alfa/ ribavirina.

Debido a tales riesgos, VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas estén embarazadas. Se debe actuar con extrema precaución para evitar un embarazo en las pacientes femeninas y en las parejas femeninas de los pacientes masculinos mientras

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

reciban esta combinación, tanto durante el tratamiento como en los 6 meses posteriores a completar el tratamiento. El tratamiento de combinación no se debe iniciar, excepto que la paciente femenina presente un resultado negativo en el análisis de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento, y en los análisis de embarazo mensuales de rutina durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a haber finalizado el tratamiento.

**Categoría B: Victrelis**

VICTRELIS no debe ser utilizado como monoterapia (Ver INDICACIONES).

Los anticonceptivos hormonales sistémicos pueden no resultar tan efectivos en las mujeres mientras reciben VICTRELIS® (vea **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**, Interacciones entre medicamentos). Por lo tanto, durante el tratamiento con VICTRELIS® y peginterferon alfa/ ribavirina concomitantes, las mujeres deben utilizar dos métodos efectivos de anticoncepción alternativos, incluso dispositivos intrauterinos y métodos de barrera. Una de las formas de anticoncepción puede ser la combinación de un anticonceptivo oral conteniendo como mínimo 1mg de noretindrona. Los anticonceptivos orales conteniendo dosis menores u otros anticonceptivos hormonales no han sido estudiados o están contraindicados.

No existen estudios con VICTRELIS® en mujeres embarazadas.

No se observó ningún efecto en el desarrollo fetal en ratas y conejos a exposiciones del AUC de boceprevir aproximadamente 11,8 y 2,0 veces más altas, respectivamente, que aquellas en seres humanos a la dosis recomendada de 800 mg tres veces por día. Boceprevir demostró en animales que se distribuye a través de la placenta a la sangre y tejidos fetales (consulte **TOXICOLOGÍA**).

*Lactancia*

Dada la posibilidad de reacciones adversas por la droga en bebés lactantes, se debe tomar la decisión de suspender definitivamente la lactancia o el tratamiento con VICTRELIS®, teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento para la madre.

Los datos de farmacodinamia/ toxicología disponibles en animales demostraron la excreción de boceprevir y/o de sus metabolitos en la leche (vea **TOXICOLOGÍA**). Por consiguiente, no puede excluirse el riesgo para los recién nacidos/ bebés lactantes.

*Pediatría (< 18 años)*

El perfil de seguridad, eficacia, y farmacocinética de VICTRELIS® en pacientes pediátricos de menos de 18 años aún no se ha establecido.

*Geriatría (> 65 años)*

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentur  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Los estudios clínicos de VICTRELIS® tuvieron datos limitados sobre pacientes de 65 años y mayores como para determinar si respondieron en forma diferente a los pacientes más jóvenes. En otras experiencias clínicas no se han identificado diferencias en respuestas entre pacientes geriátricos y adultos (ver FARMACOCINÉTICA).

*Coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)*

La seguridad y eficacia de VICTRELIS® solo o en combinación con peginterferon alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C genotipo 1 no se han estudiado en pacientes coinfectados con los virus HIV y HCV. Para información relacionada con interacciones entre drogas y agentes antiretrovirales, ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Tabla 5.**

*Coinfección con el virus de la hepatitis B (HBV)*

La seguridad y eficacia de VICTRELIS® solo o en combinación con peginterferon alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C genotipo 1 no se han estudiado en pacientes coinfectados con los virus HBV y HCV.

*Receptores de trasplante de órganos*

La seguridad y eficacia de VICTRELIS® solo o en combinación con peginterferon alfa y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por la hepatitis C genotipo 1 no se han estudiado en receptores de trasplante hepático o de otros órganos. Para información relacionada con interacciones entre drogas e inmunosupresores, ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Tabla 5.**

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Los niveles de ARN del HCV se deben controlar en las Semanas de Tratamiento 4, 8, 12, y 24, en la visita de fin del tratamiento, durante el seguimiento del tratamiento, y en otros puntos temporales, según se encuentre clínicamente indicado. Para el monitoreo de los niveles de ARN del HCV durante el tratamiento se recomienda el uso de un ensayo de reacción en cadena de las polimerasas de transcripción inversa (RT-PCR), sensible, en tiempo real. Dicho ensayo debe tener un límite inferior de cuantificación del ARN del HCV igual o inferior a 25 UI/ml, y un límite de detección del ARN del HCV de aproximadamente 10 a 15 UI/ml. A los fines de evaluar los puntos importantes del Tratamiento Guiado por la Respuesta, todo resultado confirmado "detectable pero por debajo del límite de cuantificación" en el nivel de ARN del HCV no se debe considerar equivalente a un resultado de ARN del HCV "indetectable".

Se deben obtener hemogramas completos (con diferencial leucocitario) antes de iniciar el tratamiento, y en las Semanas de Tratamiento 2, 4, 8, y 12, y se deben monitorear estrechamente en los demás puntos temporales, según resulte clínicamente apropiado. Descensos en el nivel de hemoglobina en suero pueden requerir reducir la dosis o interrumpir ribavirina (consulte REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas en estudios clínicos, anemia). Si ribavirina es discontinuada en su uso de forma permanente, también deberá suspenderse la terapia con VICTRELIS y

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



peginterferon alfa. Las disminuciones en los recuentos de neutrófilos pueden requerir reducciones o interrupciones definitivas de la dosis de peginterferon alfa/ ribavirina (consulte REACCIONES ADVERSAS, Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica). Si peginterferon alfa es discontinuado en su uso de forma permanente, también deberá suspenderse la terapia con VICTRELIS y ribavirina.

Para obtener instrucciones sobre la reducción o la interrupción definitiva de la dosis, consulte los prospectos de los productos peginterferon alfa y ribavirina.

Consulte la información profesional de prescripción de peginterferon alfa/ ribavirina, sobre recomendaciones de monitoreo y pruebas de laboratorio durante el pre-tratamiento, tratamiento y post-tratamiento incluyendo hematología, bioquímica (incluyendo pruebas de funcionalidad hepática) y análisis de embarazo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se realizaron estudios sobre los efectos de VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa/ ribavirina sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria. Sin embargo, ciertos efectos colaterales que se informaron pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir y operar maquinaria. La respuesta individual a VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa y ribavirina puede variar. Se debe informar a los pacientes que se han informado eventos de fatiga, y mareos (consulte REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas en estudios clínicos).

Para información adicional consultar los prospectos tanto de peginterferon alfa como de ribavirina.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**Interacciones medicamentosas serias**

Fármacos contraindicados: alfuzosina, doxazosina, silodosina, tamsulosina, amiodarona, bepridilo, propafenona, quinidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampina, dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, cisaprida, hierba de San Juan, lovastatina, simvastatina, drospirenona, sildenafil o tadalafil cuando se los utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, astemizol, terfenadina, pimozida, midazolam (administrado por vía oral), y triazolam (administrado por vía oral) (consulte CONTRAINDICACIONES).

- VICTRELIS® es metabolizado parcialmente por las isoenzimas CYP3A4/5. La coadministración de VICTRELIS® con medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a VICTRELIS®.
- VICTRELIS® es un inhibidor potente de CYP3A4/5. Los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A/5 pueden incrementar su exposición al ser administrados con VICTRELIS®, lo cual podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos (consulte la **Tabla 5**). VICTRELIS® no inhibe las isoenzimas

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldental  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ni CYP2E1 in vitro. Además VICTRELIS® no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ni CYP3A4/5 in vitro.

En un estudio de interacción entre drogas llevado a cabo con digoxina, VICTRELIS® tuvo un limitado potencial inhibitor de p-glicoproteína (P-gp) en concentraciones clínicas relevantes (ver **Tabla 5**).

VICTRELIS® en combinación con PegIFN $\alpha$ /RBV, está contraindicado cuando se coadministra con medicamentos que resultan sumamente dependientes de CYP3A4/5 para su depuración, y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos serios y/o con peligro de la vida como midazolam, amiodarona, astemizol, bepridilo, pimozida, propafenona, quinidina, simvastatina, lovastatina, alfuzosina, doxazosina, silodosina, tamsulosina y derivados ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) administrados oralmente (ver, **CONTRAINDICACIONES**).

**Boceprevir es metabolizado principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR, por sus siglas en inglés). En estudios de interacciones medicamentosas llevados a cabo con los inhibidores de la AKR diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó a un límite clínicamente significativo. VICTRELIS® puede ser coadministrado con inhibidores de la AKR.**

Boceprevir es metabolizado parcialmente por las isoenzimas CYP3A4/5. In vitro boceprevir demostró ser también un sustrato de la p-glicoproteína. La coadministración de VICTRELIS® con medicamentos que inducen o inhiben a CYP3A4/5 podría disminuir o incrementar la exposición a boceprevir. La coadministración de VICTRELIS® está contraindicada con medicamentos inductores potentes de CYP3A4/5, con los cuales la reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de boceprevir puede estar asociada con menor eficacia (consulte la **Tabla 5, CONTRAINDICACIONES**).

La **Tabla 5** proporciona recomendaciones basadas en interacciones medicamentosas potenciales, comprobadas, o en fármacos contraindicados con VICTRELIS®.

**Tabla 5:** Interacciones medicamentosas comprobadas y otras potencialmente significativas: Se puede recomendar la alteración de la dosis y del régimen sobre la base de estudios de interacciones medicamentosas o interacciones pronosticadas.

Clase/nombre del medicamento concomitante	Efecto sobre la concentración de boceprevir o de la medicación concomitante	Comentario clínico
<b>Antiarrítmicos</b>		
Amiodarona, bepridil, propafenona, quinidina	↑ antiarrítmicos	La combinación con Victrelis tiene el potencial de producir eventos adversos

Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.


**C** Confidencial

Sebastián Goldentül  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



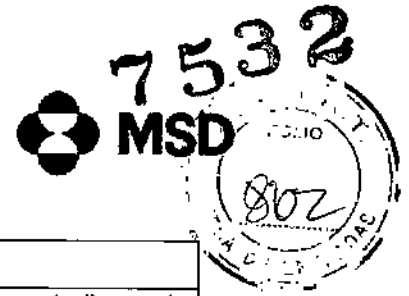
<p><b>Digoxina</b> (0.25 mg de digoxina monodosis+ VICTRELIS® 800 mg tres veces por día)</p>	<p>digoxina AUC ↑ 19% digoxina Cmax ↑ 18%</p>	<p>serios y que amenacen la vida y no ha sido estudiada. Se recomienda tener precaución y realizar un monitoreo de las concentraciones terapéuticas de estas drogas si se las utiliza concomitantemente con Victrelis.</p> <p>Las concentraciones de digoxina se pueden incrementar con VICTRELIS®. Inicialmente utilice la dosis más baja realizando una titulación y un monitoreo minuciosos de las concentraciones séricas de digoxina.</p>
<p><b>Anticoagulante:</b> <b>Warfarina</b></p>	<p>↑ o ↓ warfarina</p>	<p>Las concentraciones de warfarina pueden ser alteradas cuando se coadministra VICTRELIS. Monitorear INR.</p>
<p><b>Antidepresivos</b></p>		
<p><b>Trazodona, desipramina</b></p>	<p>↑ trazodona ↑ desipramina</p>	<p>La concentraciones plasmáticas de trazodona y desipramina pueden verse incrementadas si se coadministran con Victrelis, pudiendo producir eventos adversos como mareos, hipotensión y síncope. Usar con precaución y considerar una dosis menor de trazodona o desipramina.</p>
<p><b>Escitalopram</b> (escitalopram 10 mg monodosis + VICTRELIS® 800 mg tres veces por día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir Cmax ↑ 2%</p> <p>escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram Cmax ↓ 19%</p>	<p>La exposición de escitalopram se vio reducida cuando se co-administro con VICTRELIS. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como escitalopram, tienen un amplio índice terapéutico. Sin embargo, la dosis puede necesitar ser ajustada cuando se combina con VICTRELIS.</p>

  
Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

  
Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**




<b>Antifúngicos</b>		
<p><b>Ketoconazol</b> (ketoconazol 400 mg dos veces por día+ VICTRELIS® 400 mg monodosis) Itraconazol, Posaconazol, voriconazol</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir Cmax ↑ 41% boceprevir Cmin N/A ( inhibición de CYP3A4/5 y/o inhibición de P-gp)</p> <p>↑ itraconazol ↑ Ketoconazol ↑ Posaconazol ↑ voriconazol</p>	<p>Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre ketoconazol (400 mg dos veces por día (BID)) y boceprevir (dosis única de 400 mg) condujeron al aumento de la exposición de boceprevir en plasma (AUC, 131 % ↑, C<sub>max</sub> 41% ↑). Tales cambios no fueron considerados clínicamente significativos, por lo tanto no se requiere ningún ajuste de la dosis de boceprevir o ketoconazol.</p>
<b>Anti Gotosos</b>		
<p><b>Colchicina</b></p>	<p>↑ colchicina</p>	<p>Se esperan incrementos significativos en los niveles de colchicina; toxicidad fatal por colchicina ha sido reportada con otros inhibidores fuertes de CYP3A4.</p> <p>Pacientes con daño renal o hepático no debieran recibir Colchicina con Victrelis.</p> <p>Tratamiento de ataques de gota (durante el tratamiento con Victrelis): 0.6 mg (1 tableta) por 1 dosis, seguida de 0.3 mg (media tableta) 1 hora después. Dosis a ser repetida no antes de 3 días.</p> <p>Profilaxis de los ataques de gota (durante el tratamiento con VICTRELIS): si el régimen original era 0.6 mg dos veces por día, reducir la dosis a 0.3 mg una vez al día. Si el régimen original era 0.6 mg una vez al día, reducir la dosis a 0.3 mg una vez cada dos días.</p>
<b>Antibióticos</b>		
<p><b>Claritromicina</b> <b>(en combinación con diflunisal)</b> (claritromicina: 500 mg tres veces por día + diflunisal 500 mg de dos a tres veces por día + VICTRELIS 400 mg dos veces por día)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 21% boceprevir Cmax ↑ 36% boceprevir Cmin ↓ 15%</p>	<p>Las concentraciones de claritromicina pueden incrementarse con VICTRELIS®. Sin embargo, no es necesario realizar ajustes para los pacientes con función renal normal.</p>
<p><b>Antimicótico:</b></p>	<p>↓ boceprevir</p>	<p>Se prevén aumentos en la exposición a rifabutina, mientras que la exposición a</p>

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

7532 86  
  
 803

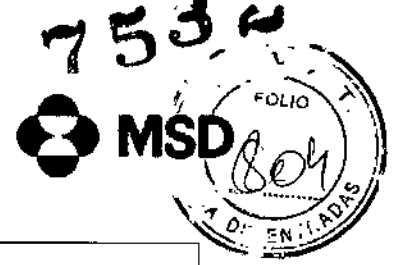
Rifabutinina	↑ Rifabutinina	boceprevir puede ser disminuida. No se han establecido dosis para ambas drogas cuando se dan de forma combinada. No se recomienda su uso concomitante.
<b>Bloqueadores de los canales cálcicos</b>		
Amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, verpamilo.	↑ bloqueadores de canales de calcio	Las concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales cálcicos pueden aumentar al administrarlos junto con VICTRELIS®. Se debe actuar con precaución, y se recomienda realizar un monitoreo clínico.
<b>Corticosteroides, sistémicos:</b>		
Dexametasona Prednisona (prednisona 40 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)	↓ boceprevir prednisona AUC ↑ 22% prednisona Cmax ↓ 1%  prednisolona AUC ↑ 37% prednisolona Cmax ↑ 16%	Coadministración de VICTRELIS con inductores CYP3A4/5 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de boceprevir, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico. Por lo tanto, esta combinación debe ser evitada en lo posible y utilizada con precaución de ser necesaria. Concentraciones de Prednisona y su metabolito activo, prednisolona, aumentan cuando se administran con VICTRELIS. No se requiere ajuste de dosis de prednisona cuando se coadministra con VICTRELIS. Pacientes que reciben prednisona y VICTRELIS deben ser monitoreados apropiadamente.
Corticosteroides, inhalados: budesonide, fluticasona	↑ budesonide ↑ fluticasona	El uso concomitante de budesonide o fluticasona por inhalación con VICTRELIS puede resultar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de budesonide o fluticasona, resultando en concentraciones significativamente reducidas de cortisol en suero. Evitar la coadministración si es posible, particularmente por duraciones prolongadas.
Antagonistas del Receptor de Endotelina: bosentan	↑ bosentan	Las concentraciones de bosentan pueden ser incrementadas cuando se coadministra con VICTRELIS. Usar con precaución y monitorear de forma cercana.
<b>Antivirales</b>		
PegIFNα2b (peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg subcutáneo (SC) semanalmente + VICTRELIS 400 mg tres veces al día)	boceprevir AUC** ↔ boceprevir Cmax ↓ 12% boceprevir Cmin N/A  peginterferon alfa-2b	No se requiere ajuste de dosis para peginterferon alfa-2b o VICTRELIS.

Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Gomentul  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



	AUC ↓ 1% <sup>†y‡</sup> peginterferon alfa-2b Cmax N/A	
<b>Antivirales contra el HIV: Inhibidores de la integrasa</b>		
<p><b>Raltegravir</b> (raltegravir 400 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p> <p>(raltegravir 400 mg cada 12 horas + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir Cmax ↑ 11% raltegravir C12h ↓ 25%</p> <p>boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir Cmax ↓ 4% boceprevir C8h ↓ 26%</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis para raltegravir o VICTRELIS.</p>
<b>Agentes antivirales contra el HIV: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</b>		
<p><b>Efavirenz</b> (efavirenz 600 mg diarios + VICTRELIS® 800 mg tres veces por día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir Cmax ↓ 8% boceprevir Cmin ↓ 44%</p> <p>efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C<sub>max</sub> ↑ 11% (CYP3A4 efecto inductor sobre boceprevir)</p>	<p>Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre efavirenz (600 mg diarios) y boceprevir (800 mg tres veces por día) demostraron disminuciones en las concentraciones plasmáticas mínimas de boceprevir (C<sub>min</sub> 44%↓) cuando fueron coadministrados. Lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico. Evitar su combinación.</p>

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



<p><b>Etravirina</b> (etravirina 200 mg cada 12 horas + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C<sub>max</sub> ↑ 10% boceprevir C<sub>8h</sub> ↓ 12%</p> <p>etravirina AUC ↓ 23% etravirina C<sub>max</sub> ↓ 24% etravirina C<sub>min</sub> ↓ 29%</p>	<p>La significancia clínica de la reducción los parámetros farmacocinéticos de etravirina no han sido directamente evaluados.</p>
<p><b>Rilpivirina</b> (rilpivirina 25 mg cada 24 horas + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 2% boceprevir C<sub>8h</sub> ↑ 4%</p> <p>rilpivirina AUC ↑ 39% rilpivirina C<sub>max</sub> ↑ 15% rilpivirina C<sub>24h</sub> ↑ 51%</p> <p>(inhibición de CYP3A –efecto sobre rilpivirina)</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis de VICTRELIS o Rilpivirina.</p>
<p><b>Agentes antivirales contra el HIV: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</b></p>		
<p><b>Tenofovir</b> (tenofovir 300 mg diarios + VICTRELIS® 800 mg tres veces por día)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C<sub>max</sub> ↑ 5% boceprevir C<sub>min</sub> ↑ 8%</p> <p>tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C<sub>max</sub> ↑ 32%</p>	<p>Los resultados del estudio de interacción medicamentosa entre tenofovir (300 mg diarios) y boceprevir (800 mg tres veces por día) condujeron al incremento de la exposición plasmática de tenofovir (C<sub>max</sub> 32% ↑). Tales cambios no se consideraron clínicamente significativos, por lo cual no se requieren ajustes de la dosis para VICTRELIS® ni para tenofovir.</p>
<p><b>Agentes antivirales contra el HIV: Inhibidores de la proteasa del HIV</b></p>		

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



7532



<p><b>Atazanavir/Ritonavir</b> (atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg diarios + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir Cmax ↓ 7% boceprevir Cmin ↓ 18%</p> <p>atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir Cmax ↓ 25% atazanavir Cmin ↓ 49%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir Cmax ↓ 27% ritonavir Cmin ↓ 45%</p>	<p>No se recomienda la co-administración de atazanavir/ritonavir y VICTRELIS.</p>
<p><b>Darunavir/Ritonavir</b> (darunavir 600 mg + ritonavir 100 mg dos veces al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir Cmax ↓ 25% boceprevir Cmin ↓ 35%</p> <p>darunavir AUC ↓ 44% darunavir Cmax ↓ 36% darunavir Cmin ↓ 59%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir Cmax ↓ 13% ritonavir Cmin ↓ 45%</p>	<p>No se recomienda la co-administración de Darunavir/Ritonavir y VICTRELIS.</p>
<p><b>Lopinavir/Ritonavir</b> (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg dos veces al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir Cmax ↓ 50% boceprevir Cmin ↓ 57%</p> <p>lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir Cmax ↓ 30% lopinavir Cmin ↓ 43%</p> <p>ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir Cmax ↓ 12% ritonavir Cmin ↓ 42%</p>	<p>No se recomienda la co-administración de Lopinavir/Ritonavir y VICTRELIS.</p>

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

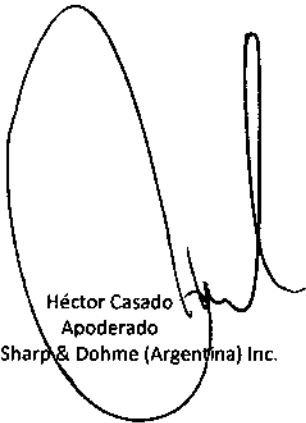
Sebastián Goldenkul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

7532  
 MSD  
 PUBLIC  
 803

<p><b>Ritonavir</b>                  (ritonavir 100 mg diarios + VICTRELIS® 400 mg tres veces por semana)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 19%                  boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 27%                  boceprevir C<sub>min</sub> ↑ 4%                  (Inhibición de CYP3A4/5)                  ↑ o ↓ los inhibidores de la proteasa del HIV</p>	<p>Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre ritonavir (100 mg diarios) y boceprevir (400 mg tres veces por día) no demostraron ningún cambio notable en la exposición de boceprevir (C<sub>max</sub> 27%↓). Tales cambios no fueron considerados clínicamente significativos, por lo cual no se requieren ajustes de la dosis para VICTRELIS® ni para ritonavir. Se desconoce el efecto de inhibición de la proteasa del HIV potenciado por ritonavir sobre la exposición de boceprevir. El efecto de boceprevir sobre las concentraciones de los inhibidores de la proteasa del HIV se desconoce.</p>
<p><b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b></p>		
<p><b>Atorvastatina</b>                  (atorvastatina 40 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p> <p><b>pravastatina</b>                  (pravastatin 40 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5%                  boceprevir C<sub>max</sub> ↑ 4%                  atorvastatina AUC ↑ 130%                  atorvastatina C<sub>max</sub> ↑ 166%                  (inhibición de CYP3A4/5 y OATPB1)</p> <p>boceprevir AUC ↓ 6%                  boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 7%                  pravastatin AUC ↑ 63%                  pravastatin C<sub>max</sub> ↑ 49%                  (inhibición de OATPB1)</p>	<p>La exposición a atorvastatina se incrementó cuando se administró con VICTRELIS. Utilice la menor dosis efectiva de atorvastatina, pero no exceda la dosis diaria máxima de 20 mg durante su coadministración con VICTRELIS®.</p> <p>La administración concomitante de pravastatina con VICTRELIS incremento la exposición a pravastatina. El tratamiento con pravastatina puede iniciarse a la dosis recomendada cuando se co-administra con VICTRELIS. Se requiere monitoreo clínico.</p>
<p><b>Inmunosupresores</b></p>		

  
 Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

  
 Sebastián Golventul  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

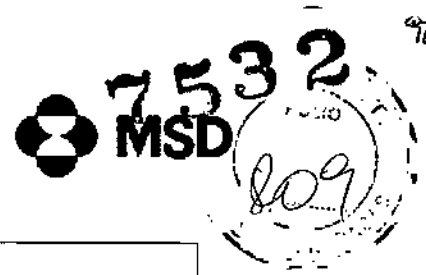
<p><b>Ciclosporina</b> (ciclosporina 100 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg monodosis)  (ciclosporina 100 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día multidosis)</p>	<p>boceprevir AUC ↑16% boceprevir Cmax ↑ 8%  ciclosporina AUC ↑ 168% ciclosporina Cmax ↑ 101% (inhibición de CYP3A4/5-efecto sobre ciclosporina)</p>	<p>Se prevé que la concentración plasmática de ciclosporina, se verá incrementada e forma significativa durante su coadministración con VICTRELIS®. Se recomienda realizar un estrecho monitoreo de los niveles de lo ciclosporina en sangre, acompañado de pruebas de función renal y seguimiento de los efectos adversos relacionados a ciclosporina.</p>
<p><b>Sirólimus</b> (sirólimus 2 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓5% boceprevir Cmax ↓ 6% boceprevir C8h ↑ 21%  sirólimus AUC ↑ 712% sirólimus Cmax ↑ 384% (inhibición de CYP3A4/5- efecto sobre sirólimus)</p>	<p>La administración concomitante de VICTRELIS con sirólimus requiere de una reducción significativa de la dosis y de una prolongación del intervalo entre dosis junto con un monitoreo de la concentración de sirólimus en sangre, acompañado de pruebas de función renal y seguimiento de los efectos adversos relacionados a sirólimus</p>
<p><b>Tacrólimus</b> (tacrólimus 0.5 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg dosis única)  (tacrólimus 0.5 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día dosis múltiple)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir Cmax ↓ 3%  tacrólimus AUC ↑ 1610% tacrólimus Cmax ↑ 890% (inhibición de CYP3A4/5-efecto sobre tacrólimus)</p>	<p>La administración concomitante de VICTRELIS con tacrólimus requiere de una reducción significativa de la dosis y de una prolongación del intervalo entre dosis junto con un monitoreo de la concentración de tacrólimus en sangre, acompañado de pruebas de función renal y seguimiento de los efectos adversos relacionados a tacrólimus</p>
<p><b>Beta-Agonistas</b> <b>Inhalados: salmeterol</b></p>	<p>↑ salmeterol</p>	<p>El uso concurrente de salmeterol por inhalación y VICTRELIS no es recomendado debido al riesgo de eventos cardiovasculares asociados con salmeterol.</p>
<p><b>Dependencia de analgésicos narcóticos/ opiáceos</b></p>		
<p><b>Buprenorfina/Naloxona</b> (Buprenorfina/naloxona)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 12%****</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de Buprenorfina/naloxona ni de VICTRELIS.</p>

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



<p>8/2 – 24/6 mg diarios + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p> <p><b>Metadona</b> (metadona 20-150 mg a + VICTRELIS® 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir Cmax ↓ 18%**** boceprevir Cmin ↓ 5%****</p> <p>buprenorfina AUC ↑ 19% buprenorfina Cmax ↑ 18% buprenorfina Cmin ↑ 31%</p> <p>naloxona AUC ↑ 33% naloxona Cmax ↑ 9%</p> <p>boceprevir AUC ↓ 20%**** boceprevir Cmax ↓ 38%**** boceprevir Cmin ↑ 3%****</p> <p>R- metadona AUC ↓ 15% R-metadona Cmax ↓ 10% R-metadona Cmin ↓ 19%</p> <p>S- metadona AUC ↓ 22% S- metadona Cmax ↓ 17% S- metadona Cmin ↓ 26% (inhibición de CYP3A4/5)</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de metadona o de VICTRELIS®. Pacientes individuales pueden requerir una valoración adicional de la dosis de metadona cuando inicien el tratamiento con VICTRELIS® o lo detengan para asegurar el efecto clínico de la metadona.</p>
--	--	--

**Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)**

<p><b>Diflunisal</b> (diflunisal 250 mg dos veces al día + VICTRELIS® 800 mg de dos a tres veces al día)</p> <p><b>Ibuprofeno</b> (ibuprofeno 600 mg tres veces por día + VICTRELIS® 400 mg dosis única)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 4% boceprevir Cmax ↓ 14% boceprevir Cmin ↑ 31%</p> <p>boceprevir AUC ↑ 4% boceprevir Cmax ↑ 6% boceprevir Cmin N/A</p>	<p>Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre diflunisal (250 mg BID) y boceprevir (800 mg tres veces por día) no demostraron ningún cambio significativo en la exposición de boceprevir (C<sub>min</sub> 31%↑). Dichos cambios no fueron considerados clínicamente significativos, por lo cual no se requieren ajustes de la dosis para VICTRELIS® ni para diflunisal.</p> <p>Los resultados del estudio de interacciones medicamentosas entre ibuprofeno (600 mg tres veces por día) y boceprevir (dosis única de 400 mg) no demostraron ningún cambio clínicamente significativo. No se requiere ningún ajuste de la dosis para VICTRELIS® o ibuprofeno.</p>
--	--	---

AS

Héctor Casado  
Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

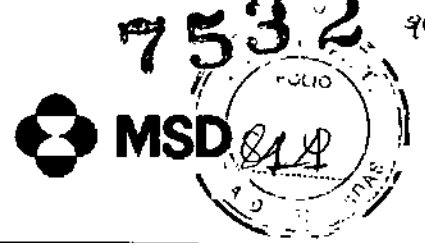
Anticonceptivos hormonales orales		
<p><b>Drospirenona/etinil estradiol</b> (drospirenona 3 mg diarios + etinil estradiol 0.02 mg diarios + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona C<sub>max</sub> ↑ 57% etinil estradiol AUC ↓ 24% etinil estradiol C<sub>max</sub> ↔  (drospirenona – inhibición de CYP3A4/5)</p>	<p>Se debe tener precaución con pacientes que presentan hiperpotasemia (hiperkalemia) o que están tomando diuréticos ahorradores de potasio. Se recomienda utilizar métodos alternativos de anticoncepción. La coadministración de VICTRELIS® con drospirenona está contraindicada (ver <b>CONTRAINDICACIONES</b>).</p>
<p><b>Noretindrona<sup>®</sup>/Etinil estradiol:</b> (noretindrona 1 mg diario + etinil estradiol 0.035 mg diarios + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>noretindrona AUC<sub>0-24h</sub> ↓ 4% noretindrona C<sub>max</sub> ↓ 17% etinil estradiol AUC<sub>0-24h</sub> ↓ 26% etinil estradiol C<sub>max</sub> ↓ 21%</p>	<p>La concentración de etinil estradiol decrece en presencia de boceprevir. Los niveles de progesterona sérica, hormona leutinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) indicaron que la ovulación fue suprimida durante la co-administración de etinil estradiol 0.035 mg/noretindrona 1 mg con VICTRELIS.</p> <p>La co-administración de VICTRELIS con anticonceptivos hormonales orales combinados que contienen etinil estradiol y al menos 1 mg de noretindrona con etinil estradiol/noretindrona es improbable que altere la efectividad de la anticoncepción (ver Embarazo y Lactancia).</p> <p>La supresión de la actividad ovulatoria de los anticonceptivos orales que contienen dosis menores de noretindrona y de otras formas de anticoncepción hormonal durante co-administración con VICTRELIS no ha sido establecida.</p> <p>Pacientes que utilizan estrógeno como terapia hormonal de reemplazo deben ser monitoreados clínicamente en busca de signos de deficiencia de estrógeno.</p>

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Urc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenbul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



<p><b>Inhibidores PDE5:</b> sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil</p>	<p>Se esperan aumentos en la concentración de inhibidores PDE5, y pueden resultar en un incremento en la aparición de eventos adversos, incluyendo hipotensión, síncope, perturbaciones visuales, y priapismo. El uso de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar está contraindicado con VICTRELIS.</p> <p>Uso de inhibidores PDE5 para la disfunción eréctil: Usar con precaución en combinación con VICTRELIS con un aumento del monitoreo de eventos adversos asociados con inhibidores PDE5, No exceder las siguientes dosis:</p> <p>Sildenafil: 25mg cada 48hs Tadalafil: 10mg cada 72hs Vardenafil: 2.5mg cada 24hs</p>
<p><b>Inhibidores del canal iónico</b></p>		
<p><b>Omeprazol</b> (omeprazol 40 mg diarios + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 6% boceprevir C<sub>8h</sub> ↑ 17%</p> <p>omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C<sub>max</sub> ↑ 3% omeprazol C<sub>8h</sub> ↑ 12%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis para omeprazol o VICTRELIS.</p>
<p><b>Sedantes/ hipnóticos</b></p>		
<p><b>Midazolam</b> (Administración oral) (4 mg dosis única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)</p>	<p>midazolam AUC ↑ 430% midazolam C<sub>max</sub> ↑ 177%</p> <p>( inhibición de CYP3A4/5)</p>	<p>La co-administración con VICTRELIS está contraindicada (ver <b>CONTRAINDICACIONES</b>).</p>
<p><b>Alprazolam</b> <b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b> (administración intravenosa)</p>	<p>↑ midazolam ↑ alprazolam ↑ triazolam</p>	<p>No se han realizado estudios de interacción con benzodiazepinas intravenosas. Se debe realizar un monitoreo clínico estrecho en busca de depresión respiratoria y/o sedación prolongada durante la coadministración de VICTRELIS® con benzodiazepinas intravenosas (alprazolam, midazolam triazolam). Se debe considerar un ajuste de la dosis de la benzodiazepina</p>

\*La interacción de VICTRELIS con otros productos médicos (cambio en la proporción media estimada de VICTRELIS en combinación con la medicina co-administrada/VICTRELIS solo): ↓ indica una disminución en la proporción media estimada; ↑ indica un aumento en la proporción media estimada; ↔ indica que no hubo cambio.

\*\* 0-8 horas  
\*\*\* 0-12 horas

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldental  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

\*\*\*\*Comparado con controles históricos

† 0-168 horas

‡ AUC reportado de 200 mg y 400 mg cohorte combinado.

§ Noretisterona es un nombre alternativo para noretindrona.

#### Interacciones fármaco-alimento

Se observó una mayor exposición a boceprevir luego de su administración con alimentos. VICTRELIS® se debe tomar con alimentos. El tipo de comida no afecta la exposición a boceprevir (consulte **ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

#### Interacciones fármaco-hierbas

Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)

La coadministración de VICTRELIS® y la hierba de San Juan puede conducir a la pérdida de la respuesta virológica a VICTRELIS® (consulte **CONTRAINDICACIONES**).

#### Interacciones fármaco-laboratorio

No se establecieron interacciones con las pruebas de laboratorio.

### TOXICOLOGÍA

#### Carcinogénesis y mutagénesis

Uso de ribavirina y peginterferon alfa: ribavirina demostró genotoxicidad en ensayos in vitro e in vivo. La ribavirina no fue oncogénica en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas a dosis menores de las máximas recomendadas en humanos. Para mayor información referirse al prospecto de la ribavirina.

Con boceprevir se llevaron a cabo estudios sobre carcinogenicidad de dos años de duración en ratones y ratas. A los ratones se les administraron dosis de hasta 500 mg en machos y hasta 650 mg/kg en hembras. A las ratas se les administraron dosis de hasta 125 mg/kg en machos y de 100 mg/kg en hembras. En ratones no hubo un aumento significativo de la incidencia de neoplasmas asociados con la droga a la dosis más alta ensayada (resultando en una exposición de 2,3 a 6,0 veces mayor en machos y hembras respectivamente, que las dosis recomendadas en humanos de 800 mg diarios). En ratas no hubo un aumento significativo de la incidencia de neoplasmas asociados con la droga a la dosis más alta ensayada (resultando en una exposición similar a las dosis recomendadas en humanos de 800 mg diarios).

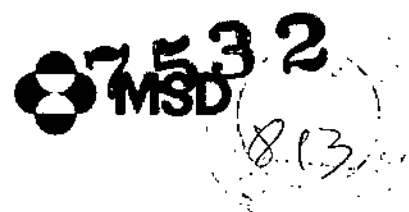
Boceprevir no demostró ser genotóxico ni mutágeno en una batería de ensayos in vitro o in vivo, incluidos los ensayos de mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana, y de micronúcleo de ratón.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

Luego de la administración de una dosis oral única de 30 mg/kg de boceprevir marcado con C<sup>14</sup>, el radiocarbono derivado del fármaco se transfirió a la leche de la cría de rata lactante de 12 días posparto. Las concentraciones sistémicas máximas del radiocarbono derivado del fármaco en la cría lactante fueron más de 100 veces menores que en las madres. Se prevé que la exposición a materiales derivados del fármaco en bebés humanos lactantes es inferior a 1% de la dosis.

En ratas, boceprevir indujo efectos reversibles en la fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra con un Nivel Sin Efecto (NEL) de 75 mg/kg. A dicha dosis, el múltiplo de exposición rata-ser humano es 1,3 veces mayor que la exposición sistémica en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada de 800 mg tres veces por día. También se observó menor fertilidad en ratas macho, muy probablemente como consecuencia de degeneración testicular y un NEL de 15 mg/kg (lo cual representa un múltiplo de exposición rata-ser humano menor a una vez la exposición en seres humanos a la dosis terapéutica de 800 mg tres veces por día). En ratones o monos no se observó degeneración testicular, a los que se les administró boceprevir por 3 meses a dosis de hasta 900 o 1000 mg/Kg, respectivamente. A estas dosis, el AUC fue aproximadamente 6,8 y 4,4 veces mayor en ratones y monos respectivamente, que la dosis recomendada en humanos. En forma adicional, el monitoreo clínico del marcador subrogado inhibina-B, como así también el análisis del semen, no reveló ningún indicio de que tales hallazgos sean clínicamente relevantes en pacientes humanos.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas al fármaco serias y de otro modo importantes siguientes se tratan en detalle en otra sección del prospecto: Anemia y neutropenia (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas informadas más comúnmente fueron similares en todos los grupos del estudio. Las reacciones adversas informadas más comúnmente (incidencia > 35%) cuya causa los investigadores consideraron relacionada con la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina en pacientes adultos en estudios clínicos fueron, fatiga, anemia, náuseas, cefalea, y disgeusia.

Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos

La seguridad de la combinación de VICTRELIS® 800 mg tres veces por día con peginterferon alfa / ribavirina se evaluó en 2095 pacientes en un estudio abierto, Fase 2, y en dos estudios Fase 3, randomizados, doble ciegos, controlados con placebo. El estudio Fase 2, SPRINT-1 (P03523) evaluó el uso de VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa / ribavirina con o sin un período de asentamiento de cuatro semanas con peginterferon alfa / ribavirina comparado con peginterferon alfa / ribavirina solo en pacientes sin tratar previamente. Los estudios Fase 3, SPRINT-2 (P05216 - sujetos no tratados previamente) y RESPOND-2 (P05101 - sujetos que habían fracasado con un tratamiento previo) evaluaron el uso de VICTRELIS® 800 mg tres veces por día en combinación con peginterferon alfa

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

/ ribavirina con un período de asentamiento de cuatro semanas con peginterferon alfa / ribavirina solamente, comparado con peginterferon alfa / ribavirina solo [consulte **ESTUDIOS CLÍNICOS**]. La población estudiada tenía una media de edades de 49 años (2% de los sujetos eran mayores de 65 años), 39% eran mujeres, 82% blancos y 15% negros. En los estudios tomados en conjunto, la exposición media fue de 201 días en pacientes que recibieron VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa / ribavirina.

Durante el período de asentamiento de cuatro semanas con peginterferon alfa / ribavirina solo, 2% (28/1263) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS®, sufrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción definitiva del tratamiento. Durante todo el transcurso del tratamiento, la proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento por reacciones adversas fue de 13% para quienes recibían la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina, y de 12% para los sujetos que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solo. Los eventos cuyo resultado fue la interrupción definitiva del tratamiento fueron similares a los observados en estudios previos con peginterferon alfa / ribavirina. Sólo anemia y fatiga se informaron como eventos conducentes a interrupción definitiva del tratamiento en > 1% de los sujetos en cualquier grupo.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a modificaciones en la dosis de cualquiera de los medicamentos (principalmente de peginterferon alfa / ribavirina) en 39% de los pacientes que recibían la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina, en comparación con 24% de los pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solo. El motivo más común de reducción de la dosis fue anemia, evento que se produjo con mayor frecuencia en los pacientes que recibían la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina, que en los sujetos que recibían peginterferon alfa / ribavirina solo.

Los investigadores consideraron a las reacciones adversas como causalmente relacionadas con la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina. En la **Tabla 6** se detallan por clase de órganos del sistema las reacciones adversas informadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina. Frecuencia: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ).

**Tabla 6:** Reacciones adversas relacionadas con VICTRELIS® en combinación con peginterferon alfa / ribavirina, durante los estudios clínicos.

Clase de órganos del sistema del organismo	Reacciones Adversas
<b>Trastornos del sistema linfático y hemático</b>	
Muy frecuente:	Anemia*, neutropenia*
<b>Trastornos metabólicos y de la nutrición</b>	
Muy frecuente:	Disminución del apetito*

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

7532  
MSD  
98

815

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuente:	ansiedad*, depresión*, insomnio, irritabilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente:	Mareos*, Cefalea*
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy frecuente:	Tos*, disnea*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuente:	Diarrea*, boca seca, disgeusia, nauseas*, vómitos*
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuente:	Alopecia, piel seca, prurito, rash
<b>Trastornos de la musculatura esquelética y el tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuente:	Artralgia, mialgia
<b>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</b>	
Muy frecuente:	Astenia*, escalofríos, fatiga*, enfermedad tipo influenza, pirexia*
<b>Investigaciones</b>	
Muy frecuente:	Reducción del peso
* Incluye reacciones adversas que pueden ser graves según la evaluación del investigador en los pacientes de los estudio clínicos.	
** Como VICTRELIS es prescripto junto con peginterferon alfa y ribavirina, por favor referirse también al prospecto correspondiente a peginterferon alfa y ribavirina.	
*** Las reacciones en el sitio de inyección no han sido incluidas ya que boceprevir es administrado por vía oral.	

Anemia

El evento de anemia se observó en 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina, comparado con 29% de los pacientes tratados con peginterferon alfa / ribavirina solamente. Con las intervenciones utilizadas para el manejo de la anemia en los estudios clínicos, la disminución adicional de hemoglobina fue en promedio aproximadamente 10 g/dl cuando se adicionó VICTRELIS® a peginterferon alfa / ribavirina. Las disminuciones promedio en los valores de hemoglobina desde el nivel basal fueron mayores en los pacientes tratados previamente comparados con quienes no habían recibido nunca un tratamiento previo.

Se produjeron modificaciones de la dosis (generalmente de peginterferon alfa / ribavirina) por anemia/ anemia hemolítica dos veces más a menudo en pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina (26%) comparado con peginterferon alfa / ribavirina solo (13%). La proporción de pacientes que interrumpieron definitivamente la medicación del estudio por anemia fue baja (1% en ambos grupos). La proporción de pacientes que recibieron una transfusión para el manejo de la anemia fue de 3% en pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS®, comparado con < 1% de los pacientes que recibieron peginterferon alfa / ribavirina solamente. Si bien no están aprobados para el tratamiento de la anemia asociada con la hepatitis C, en los estudios clínicos de Fase 2 y 3 se autorizó el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs, por sus siglas en inglés) para el manejo de la anemia, a discreción del investigador, reduciendo o no la dosis de ribavirina. La proporción de

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentun  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

sujetos que recibieron un ESA fue de 43% en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS®, comparado con 24% en el grupo de peginterferon alfa / ribavirina.

El uso de ESAs se asoció con eventos tromboembólicos en otros estados de la enfermedad, y también fueron reportados en pacientes con hepatitis C tratados con peginterferon alfa. En estudios clínicos con VICTRELIS, se reportaron eventos tromboembólicos en sujetos que recibieron la terapia combinada de VICTRELIS con peginterferon alfa-2b/ribavirina y entre los que recibieron peginterferon alfa-2b/ribavirina, más allá del ESA utilizado.

### Neutrófilos y plaquetas

La proporción de pacientes con disminuciones en los recuentos de plaquetas y de neutrófilos fue mayor en los grupos que contenían VICTRELIS® que en los que recibían peginterferon alfa / ribavirina solo. Siete por ciento de pacientes que recibían la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina tuvieron recuentos de neutrófilos de  $< 0,5 \times 10^9$ /litro, comparado con 4% de sujetos que recibían sólo peginterferon alfa / ribavirina. Tres por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS® con peginterferon alfa / ribavirina presentaron recuentos plaquetarios de  $< 50 \times 10^9$ /litro, comparado con 1% de los pacientes que recibieron sólo peginterferon alfa / ribavirina (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Hematológicas, Neutropenia y **REACCIONES ADVERSAS**, Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica).

### Experiencia Post-Marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante la experiencia post-marketing sin tener en cuenta la causalidad

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** agranulocitosis, pancitopenia (Ver Advertencias y Precauciones Especiales), trombocitopenia.

**Trastornos gastrointestinales:** ulceración de la boca, estomatitis.

**Infecciones e infestaciones:** neumonía, sepsis.

**Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** angioedema, urticaria (Ver Advertencias y Precauciones Especiales); erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica, toxicodermias.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de VICTRELIS® como tratamiento para la infección por hepatitis C crónica (genotipo 1) se evaluó en estudios clínicos Fase 3 en aproximadamente 1.500 sujetos adultos no tratados previamente (SPRINT-2), o que habían fracasado con un tratamiento previo (RESPOND-2). En ambos estudios la adición de VICTRELIS al tratamiento actual estándar (peginterferon alfa y ribavirina) significó un aumento sostenido de la respuesta virológica en comparación al tratamiento estándar solo.

Héctor Casado  
Aprobado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Pacientes no tratados previamente (SPRINT-2)

El estudio SPRINT-2 (P05216) se llevó a cabo en pacientes no tratados previamente infectados con el virus de la hepatitis C de genotipo 1. Se establecieron dos regímenes de tratamiento donde se comparó VICTRELIS 800 mg tres veces al día en combinación con PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/semana subcutáneo dosificación basada en el peso, con ribavirina (600-1,400 mg/día oral dos veces al día)], con PR solo en pacientes adultos que tuvieron hepatitis C crónico (HCV genotipo 1). En la **Tabla 7** se muestra un resumen del diseño del estudio clínico. Los pacientes fueron randomizados según una relación 1:1:1 en dos cohortes (Cohorte 1/ pacientes que no fueran de raza negra, y Cohorte 2/ pacientes de raza negra) y estratificados por genotipo del HCV (1a o 1b), y por carga viral del ARN del HCV ( $\leq 400.000$  UI/ml vs.  $> 400.000$  UI/ml) de acuerdo a uno de los tres tratamientos:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirina durante 48 semanas (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas seguido de VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferon alfa-2b + ribavirina durante 24 semanas. Los sujetos luego, continuaron con diferente régimen basados en la semana de tratamiento (ST) y la respuesta a la terapia guiada (VICTRELIS-RGT). Todos los pacientes bajo este tratamiento fueron limitados a 24 semanas de terapia con VICTRELIS.
  - Sujetos con ARN-VHC no detectable a la semana 8 (respuesta temprana) y aquellos que dieron negativo durante la semana 24, discontinuaron la terapia y fueron monitoreados a la semana 28.
  - Sujetos con ARN-VHC detectable a la semana 8 o en cualquier semana de tratamiento pero negativo a la semana 24 fueron cambiados a un modo ciego con placebo en la semana 28 del tratamiento y continuaron con la terapia de peginterferon alfa-2b + ribavirina durante 20 semanas adicionales, completando un total de 48 semanas de tratamiento.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirina durante cuatro semanas seguido de VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferon alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas (VICTRELIS-PR48).

Todos los sujetos con ARN-VHC detectable en plasma a la semana 24 del tratamiento fueron discontinuados del régimen. La respuesta virológica sostenida (RVS) del tratamiento se definió con niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en el seguimiento de 24 semanas.

La adición de VICTRELIS a peginterferon alfa-2b y ribavirina incrementó significativamente el RVS en comparación a peginterferon alfa-2b y ribavirina sin VICTRELIS en el cohorte combinado (63% a 66% rama conteniendo VICTRELIS vs. 38% control PR48) para sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de cualquiera de los estudios de medicación (Por sus siglas en inglés FAS, Full-análisis-Set población) y disminuyeron la duración de la terapia a 28 semanas para los de respuesta temprana (ver Tabla 7). Las tasas de RVS para pacientes de raza negra que recibieron VICTRELIS con peginterferon alfa-2b y ribavirina fueron de 42% a 53%; estos porcentajes son aproximadamente dos veces más que la proporción de SVR para el control PR48 (23%) (Ver Tabla 7). Un Segundo análisis de sujetos que recibieron al menos una dosis de VICTRELIS o placebo después de la cuarta semana (lead-

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenjui  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

in) con peginterferon alfa-2b y ribavirina (Intento modificado para tratar a la población) demostraron porcentajes de SVR en el cohorte combinado de 67% a 68% rama conteniendo VICTRELIS- vs. 40% control PR48.

**Tabla 7.**  
**Respuesta virológica sostenida (RVS)<sup>†</sup>, Final del tratamiento (EOT) y Tasas de Recalida<sup>‡</sup> para pacientes que no han sido tratados previamente**

Estudio cohorte	VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	PR48
<b>Cohorte 1 + Cohorte 2</b>	n=368	n=366	n=363
<b>RVS<sup>†</sup> %</b>	63	66	38
Final del tratamiento(ARN-VHC indetectable) %	71	76	53
Recalida <sup>‡</sup> % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
<b>Cohorte 1</b>	n=316	n=311	n=311
<b>SVR<sup>†</sup> %</b>	67	68	40
Final del tratamiento(ARN-VHC indetectable) %	74	77	57
Recalida <sup>‡</sup> % (n/N)	9 (21/232)	8 (18/230)	23 (37/162)
<b>Cohorte 2 (Pacientes de raza negra)</b>	n=52	n=55	n=52
<b>SVR<sup>†</sup> %</b>	42	53	23
Final del tratamiento(ARN-VHC indetectable) %	50	65	29
Recalida <sup>‡</sup> % (n/N)	12 (3/25)	17 (6/35)	14 (2/14)

El grupo de análisis completo (FAS) consistió en todos los sujetos asignados al azar (N=1,097) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicación del estudio (peginterferón alfa-2b, la ribavirina o VICTRELIS). La edad media de los sujetos asignados al azar fue de 49,1 años. La distribución racial de los sujetos fue la siguiente: 82% Blanco, 14% Negro, 2% Asiáticos, 1% multirracial, 1% India Americano o nativo de Alaska. La distribución de los sujetos por sexo fue de 60% hombres y 40% mujeres.

<sup>†</sup> La tasa de recalida fue la proporción de sujetos con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento (EOT) y ARN-VHC detectable al final del seguimiento (EOF) entre los sujetos que eran indetectables en el EOT y a quienes no les faltaban datos de Fin de Seguimiento (EOF).

<sup>‡</sup> Respuesta virológica sostenida (RVS): El último valor disponible en el período en y después de la semana de seguimiento (FW) 24. Si no hay tal valor, el valor FW 12 se proyectó hacia adelante. Las tasas de RVS (RVS con el enfoque de "éxito = fracaso") fueron similares. Cohorte 1: 39% PR48; 66% VICTRELIS-RGT, 68% VICTRELIS-PR48. Cohorte 2: 21% PR48, 42% VICTRELIS-RGT, 51% VICTRELIS-PR48. Cohorte 1+ Cohorte 2: 37% Control; 62% VICTRELIS-RGT, 65% VICTRELIS-PR48.

En sujetos con cirrosis en el momento basal, las tasas de RVS fueron mayores en aquellos que recibieron el tratamiento combinado de VICTRELIS con peginterferon alfa y ribavirina por 44 semanas luego del inicio con peginterferon alfa y ribavirina (10/24, 42%) comparado con aquellos que recibieron RGT (5/16, 31%)

La capacidad de respuesta al interferón (ta como se define por una disminución  $\geq 1\text{-log}_{10}$  de la carga viral en la TW 4) fue predictiva de RVS. Sujetos tratados con VICTRELIS que demostraron capacidad de respuesta al interferón por TW

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldental  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

4 lograron tasas de RVS de 79 a 81%. En sujetos con disminución  $<1\text{-log}_{10}$  de la carga viral en TW 4 (mala capacidad de respuesta al interferón), el tratamiento con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina resultó en tasas de RVS de 28 – 38%, respectivamente, en comparación con 4% en los pacientes tratados con el tratamiento estándar.

Respuesta virológica sostenida basada en los resultados de HCV RNA a la semana 8

La terapia por la respuesta basada en la respuesta de TW 8 (tabla 8) es igualmente eficaz que la adición de VICTRELIS al estándar de 48 semanas de régimen de cuidado. Cincuenta y siete por ciento (208/368) de los sujetos en el grupo de VICTRELIS-RGT y 56% (204/366) de brazo boceprevir-PR48 tenían niveles indetectables de ARN-VHC en TW 8 (respondedores tempranos) comparado con el 17% (60/363) de los sujetos del grupo PR48.

**Tabla 8.**

**Respuesta virológica sostenida (RVS), con niveles detectables de ARN-VHC en la TW 8 hasta en pacientes no tratados previamente en la cohorte combinada**

	<b>Boceprevir-RGT</b>	<b>Boceprevir-PR48</b>	<b>PR48</b>
RVS a TW8 detectable (%)	N=337	N=335	N=331
Indetectable	88 (184/208)	90 (184/204)	85 (51/60)
Detectable	36 (46/129)	40 (52/131)	30 (82/271)

Entre los sujetos con HCV\_RNA detectable a TW8 que lograron HCV-RNA indetectable a la TW24 y completaron al menos 28 semanas de tratamiento, la tasa de RVS fue 66% (45/68) en la rama boceprevir-RGT (4 semanas con peginterferon alfa y ribavirina y luego 24 semanas con VICTRELIS con peginterferon alfa y ribavirina, seguido de 20 semanas de peginterferon alfa y ribavirina) y 75% (55/73) en la rama PR48 (4 semanas con peginterferon alfa y ribavirina y luego 44 semanas con VICTRELIS con peginterferon alfa y ribavirina)

Fracasos de un tratamiento previo (RESPOND-2)

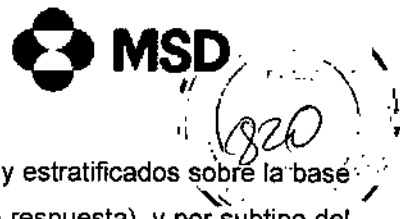
El estudio RESPOND-2 (P05101) se llevó a cabo en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C de genotipo 1 que habían sido tratados previamente. Se establecieron dos regímenes de tratamiento donde se comparó VICTRELIS 800 mg tres veces al día administrado vía oral en combinación con PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/semana administrado por vía subcutánea y basado en el peso ribavirina (600 – 1,400 mg BID) dividido oralmente dos veces al día], con PR solo en pacientes que padecen hepatitis C crónico (HCV) genotipo 1 con respuesta demostrada al interferón (tal como se define históricamente por una disminución en la carga viral de ARN VHC  $\geq 2 \text{ log}_{10}$  hacia la semana 12 o ARN-VHC indetectable al final del tratamiento previo con un ARN-VHC detectable posterior en plasma) y que fracasaron el tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina. En la **Tabla 9** se muestra un resumen del

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



diseño del estudio clínico. Los pacientes fueron randomizados según una relación 1:2:2, y estratificados sobre la base de la respuesta al régimen de tratamiento calificador previo (pacientes en recidiva vs. sin respuesta), y por subtipo del virus de la hepatitis C (1a vs. 1b) siguiendo uno de los tres tratamientos:

- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 48 semanas (PR48).
- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas, seguido de VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 32 semanas. Los sujetos luego continuaron en diferentes regimenes de tratamiento basado en la terapia basada en la respuesta TW 8 (VICTRELIS-RGT). Todos los pacientes en el brazo de tratamiento se limitaron a 32 semanas de VICTRELIS.
  - Los sujetos con ARN-VHC indetectable en TW 8 (respondedores tempranos) y TW 12 completaron el tratamiento en la visita TW 36.
  - Los sujetos con ARN-VHC detectable en TW 8 pero posteriormente indetectable en la TW 12 (respuesta tardía) se cambiaron de una manera ciega a placebo en la visita de TW 36 y continuaron el tratamiento con peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 12 semanas adicionales, por una duración total de tratamiento de 48 semanas.
- Peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 4 semanas, seguido de VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas (VICTRELIS-PR48).

Todos los sujetos con ARN-VHC detectable en plasma en TW 12 fueron discontinuados del tratamiento. La Respuesta virológica sostenida (RVS) al tratamiento se definió como niveles indetectables de ARN-VHC plasmático en FW 24.

La adición de VICTRELIS al tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina aumentó significativamente las tasas de RVS en comparación con el tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina solos (59% a 66% en grupos conteniendo VICTRELIS frente a un 23% PR48 control) para los sujetos asignados al azar que recibieron por lo menos una dosis de cualquier medicación del estudio (población de análisis completa) y disminuyeron la duración de la terapia a 36 semanas para muchos fracasos del tratamiento anterior (véase Tabla 9). Un análisis secundario de los sujetos que recibieron al menos una dosis de VICTRELIS o placebo después de cuatro semanas iniciales con peginterferón alfa-2b y ribavirina (población de intención de tratar modificada) demostraron tasas de RVS del 61% al 67% en los grupos que contenían VICTRELIS en comparación con 22% PR48 control.

El logro de RVS se asoció con la respuesta del sujeto al tratamiento con peginterferón alfa-2b y ribavirina, ya sea definido por la clasificación de la respuesta a un tratamiento previo, o por una disminución en el ARN del VHC en TW 4 (véase la Tabla 9). La respuesta TW 4 fue un predictor más fuerte de RVS en comparación con la respuesta al tratamiento anterior y permitió la determinación de la capacidad de respuesta al tratamiento de interferón del sujeto.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenfuj  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Tabla 9.  
Respuesta virológica sostenida (RVS) \*, final del tratamiento (EOT), y Tasas de recaída \*\* para pacientes que han fracasado la terapia previa

	Total	Respuesta al tratamiento previo		Respuesta inicial* (Reducción de la carga viral)	
		No respondedores previos***	Recidivantes previos†	Disminución < 1-log <sub>10</sub>	Disminución ≥ 1-log <sub>10</sub>
<b>PR48 (N=80)</b>					
RVS <sup>‡‡</sup> %	23 (17/80)	7 (2/29)	29 (15/51)	0 (0/12)	25 (17/67)
Recidiva %	28 (7/25)	33 (1/3)	32 (7/22)	0 (0/0)	32 (8/25)
EOT %	31 (25/80)	7 (2/29)	31 (16/51)	0 (0/12)	37 (25/67)
<b>VICTRELIS-RGT (N=162)</b>					
RVS <sup>‡‡</sup> %	59 (95/162)	40 (23/57)	70 (73/105)	33 (15/46)	73 (80/110)
Recidiva %	14 (16/111)	18 (5/28)	14 (12/83)	12 (2/17)	16 (15/94)
EOT %	70 (114/162)	54 (31/57)	79 (83/105)	41 (19/46)	86 (95/110)
<b>VICTRELIS-PR48 (N=161)</b>					
RVS <sup>‡‡</sup> %	66 (107/161)	52 (30/58)	75 (77/103)	34 (15/44)	79 (90/114)
Recidiva %	12 (14/121)	14 (5/35)	10 (9/86)	25 (5/20)	9 (9/99)
EOT %	77 (124/161)	60 (35/58)	86 (89/103)	48 (21/44)	89 (101/114)

\* El grupo de análisis completo (FAS) consistió en todos los sujetos asignados al azar (n = 403) que recibieron al menos una dosis de cualquier medicación del estudio (peginterferón alfa-2b, la ribavirina o VICTRELIS). La edad media de los sujetos asignados al azar fue de 52,7 años. La distribución racial de los sujetos fue la siguiente: 85% blancos, 12% negros, 1% asiáticos, <1% multirracial, <1% nativo de Hawái o de otras islas del Pacífico. La distribución de los sujetos por sexo fue de 67% hombres y 33% mujeres.

\*\* La tasa de recaída fue la proporción de sujetos con niveles indetectables de ARN-VHC al final del tratamiento (EOT) y ARN-VHC detectable al final del seguimiento (EOF) entre los sujetos que eran indetectables en el EOT y a quienes no les faltaban datos de Fin de Seguimiento (EOF).

\*\*\* No respondedor previo = sujeto que no logró alcanzar la RVS después de al menos 12 semanas de tratamiento previo con peginterferón alfa-2b y ribavirina, pero demostró una reducción ≥ 2 log<sub>10</sub> en el ARN del VHC en la semana 12.

† Recidivante previo = sujeto que no pudo lograr RVS después de al menos 12 semanas de tratamiento previo con peginterferón alfa-2b y ribavirina, pero tuvo ARN-VHC indetectable al final del tratamiento.

‡ A once sujetos les faltaba la evaluación de TW 4 (ARN-VHC) y no fueron incluidos en los resultados de la respuesta inicial.

‡‡ Respuesta virológica sostenida (RVS): El último valor disponible en el período en y después de la semana de seguimiento (FW) 24. Si no hay tal valor, el valor FW 12 se proyectó hacia adelante. Las tasas de RVS (RVS con el enfoque de "faltante = fracaso") 17/80 [21,3%] PR48, 94/162 [58,0] VICTRELIS-RGT, 106/161 [65,8%] VICTRELIS-PR48.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



Confidencial

Sebastián Goldenou  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

En sujetos con cirrosis al inicio del tratamiento, la RVS fue mayor en aquellos que recibieron el tratamiento combinado de VICTRELIS con peginterferon alfa y ribavirina por 44 semanas luego de 4 semanas con terapia de peginterferon alfa y ribavirina (17/22, 77%) que en aquellos que recibieron RGT (6/17, 35%).

Respuesta virológica sostenida basada en los resultados de HCV\_RNA a la semana 8

La tabla 10 muestra la respuesta basada en los resultados de HCV\_RNA a la TW 8 en sujetos que sufrieron recaídas o respondedores parciales a una terapia previa con peginterferon alfa y ribavirina. Cuarenta y seis por ciento (74/162) de los sujetos en el grupo de VICTRELIS-RGT y 52% (204/366) de brazo boceprevir-PR48 tenían niveles indetectables de ARN-VHC en TW 8 (respondedores tempranos) comparado con el 9% (7/80) de los sujetos del grupo PR48.

**Tabla 10.**

**Respuesta virológica sostenida (RVS), con niveles detectables de ARN-VHC en la TW 8 hasta en pacientes que previamente fallaron a otra terapia (respondedores parciales y con recaídas)**

	<b>Boceprevir-RGT</b>	<b>Boceprevir-PR48</b>	<b>PR48</b>
RVS a TW8 detectable (%)	N=146	N=154	N=72
Indetectable	88 (65/74)	88 (74/84)	100 (7/7)
Detectable	40 (29/72)	43 (30/70)	14 (9/65)

Entre los sujetos con HCV-RNA detectable a TW8 que lograron HCV-RNA indetectable a la TW12 y completaron al menos 36 semanas de tratamiento, la tasa de RVS fue 79% (27/34) en la rama boceprevir-RGT (4 semanas con peginterferon alfa y ribavirina y luego 32 semanas con VICTRELIS con peginterferon alfa y ribavirina, seguido de 12 semanas de peginterferon alfa y ribavirina) y 72% (29/40) en la rama boceprevir-PR48 (4 semanas con peginterferon alfa y ribavirina y luego 44 semanas con VICTRELIS con peginterferon alfa y ribavirina).

La terapia guiada por la respuesta basada en la respuesta TW 8 es igualmente eficaz que la adición de VICTRELIS al estándar de 48 semanas de régimen de cuidado. Cuarenta y seis por ciento (74/162) de los sujetos en el grupo VICTRELIS-RGT y 52% (84/161) de los sujetos en el grupo VICTRELIS-PR48 fueron respondedores tempranos (sujetos con ARN-VHC indetectable en TW 8). De los sujetos que fueron respondedores tempranos, 71 sujetos fueron indetectables en TW12 en el grupo VICTRELIS-RGT y 81 sujetos fueron indetectable en TW 12 en el grupo VICTRELIS-PR48. Los respondedores tempranos de VICTRELIS-RGT que recibieron 36 semanas de tratamiento (un periodo inicial de 4 semanas de peginterferon alfa-2b y ribavirina seguidos por 32 semanas de VICTRELIS con peginterferon alfa-2b y ribavirina), tuvieron una tasa de RVS del 86% (64/74) en comparación con una tasa de RVS del 88% (74/84) en la población coincidente del grupo VICTRELIS -PR48 que recibieron 48 semanas de tratamiento (un

Héctor Casado  
 Apoderado  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
 Director Técnico  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.





período inicial de 4 semanas de peginterferón alfa-2b y ribavirina seguidos por 44 semanas de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina) (ver Tabla 10).

En los sujetos que no fueron respondedores tempranos (sujetos con ARN-VHC detectable en la TW 8), la tasa de RVS en el grupo VICTRELIS-RGT fue del 40% (29/72) en comparación con una tasa de RVS del 43% (30/70) en la población coincidente en el grupo VICTRELIS -PR48 (véase Tabla 11). Treinta y ocho sujetos en el grupo VICTRELIS-RGT y 37 sujetos en el grupo VICTRELIS-PR48 tenían ARN-VHC detectable en TW 8, pero fueron posteriormente indetectables en TW 12 (respuesta tardía). Los respondedores tardíos a VICTRELIS-RGT, que recibieron 4 semanas iniciales de peginterferón y ribavirina, luego 32 semanas de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, seguido de 12 semanas de peginterferón alfa-2b y ribavirina solo, tuvieron una tasa de RVS del 76% (29 / 38) en comparación con una tasa de RVS del 62% (23/37) en la población coincidente en el grupo VICTRELIS-P48, que recibieron 4 semanas de peginterferón alfa-2b y ribavirina seguidos por 44 semanas de VICTRELIS además de peginterferón alfa-2b y ribavirina. Estos datos apoyan que, en los respondedores tardíos, 36 semanas de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina seguidos por 12 semanas de peginterferón alfa-2b y ribavirina es adecuado y que el tratamiento con VICTRELIS puede reducirse a 32 semanas en los pacientes que han recibido tratamiento previo.

**Tabla 11.**

**Respuesta virológica sostenida (RVS), final del tratamiento (EOT), y la Tasas de recidiva en los grupos experimentales con ARN-VHC indetectable o detectable en la TW 8 en pacientes que han fracasado con la terapia previa**

	ARN-VHC indetectable en TW 8		ARN-VHC detectable en TW 8	
	VICTRELIS-RGT <sup>†</sup>	VICTRELIS-PR48	VICTRELIS-RGT <sup>† y s</sup>	VICTRELIS-PR48
RVS <sup>*</sup> % (n/N)	86 (64/74)	88 (74/84)	40 (29/72)	43 (30/70)
EOT (ARN-VHC indetectable) % (n/N)	97 (72/74)	95 (81/84)	56 (40/72)	57 (40/70)
Recidiva <sup>††</sup> % (n/N)	11 (8/71)	8 (6/80)	24 (9/38)	21 (8/38)

\* Respuesta virológica sostenida (RVS): El último valor disponible en el período en y después de la Semana de seguimiento (FW) 24. Si no hay tal valor, el valor de FW 12 se proyectó hacia adelante.  
 † VICTRELIS-RGT - Los sujetos recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina durante 4 semanas, y luego VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b y ribavirina de la siguiente manera: VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b y ribavirina durante 32 semanas (sujetos con ARN-VHC indetectable en la TW 8 (respondedores tempranos) y TW 12) o VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b y ribavirina durante 32 semanas, seguido de placebo + peginterferón alfa-2b y ribavirina durante 12 semanas (sujetos con ARN-VHC

AS

**PROYECTO DE PROSPECTO**

7532  
MSD  
1824

detectable en la TW 8 pero posteriormente negativos en TW 12).  
‡ ‡ La tasa de recaída fue la proporción de sujetos con ARN-VHC indetectable al final del tratamiento (EOT) y ARN-VHC detectable en el Fin de Seguimiento (EOF) entre los sujetos que eran indetectables en el EOT y tenían datos faltantes de Fin de Seguimiento (EOF).  
§ Incluye todos los sujetos con ARN-VHC detectable en la TW 8. Los respondedores tardíos representan un subconjunto de este grupo, los sujetos con ARN-VHC detectable en la TW 8 pero posteriormente indetectable en la TW 12. En los respondedores tardíos, la tasa de RVS fue del 76% (29/38) en el grupo VICTRELIS-RGT y 62% (23/37) en el VICTRELIS-PR48.

La diferencia en el número de sujetos que alcanzaron la RVS entre el grupo VICTRELIS-RGT y el grupo VICTRELIS - PR48 se explica por los desequilibrios en la respuesta al tratamiento observada mientras que los sujetos en cada grupo estaban recibiendo tratamiento idéntico antes de la TW 36.

Las tasas de RVS de los sujetos en VICTRELIS-RGT y VICTRELIS-PR48 en comparación con los sujetos que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina solo con los siguientes factores de referencia fueron los siguientes: ARN-VHC basal > 400.000 UI / ml (57% y 66% frente a 19%), enfermedad hepática avanzada (F3 / 4) (44% y 68% vs 13%), genotipo 1a (53% y 64% vs 24%), y el genotipo 1b (67% y 70% vs 18 %).

Pacientes que han fracasado la terapia previa: respondedores nulos previos a la terapia de interferón y ribavirina  
PROVIDE es un estudio abierto, de un único grupo de tratamiento de VICTRELIS 800 mg por vía oral tres veces al día en combinación con PR [peginterferón alfa-2b de 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y ribavirina en función del peso (600 – 1.400 mg dos veces al día) dividida por vía oral dos veces al día] en sujetos adultos con infección de hepatitis C crónica (VHC) genotipo 1 que no alcanzaron la RVS mientras que se hallaban en los grupos de control PR de los estudios previos de Fase 2 y 3 de terapia combinada con VICTRELIS. Los sujetos que se inscribieron en PROVIDE dentro de las 2 semanas después de la última dosis de PR en el estudio original recibieron VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas. Los sujetos que no pudieron inscribirse en este estudio dentro de las 2 semanas recibieron PR durante 4 semanas, seguido de VICTRELIS 800 mg tres veces al día + peginterferón alfa-2b + ribavirina durante 44 semanas.

En aquellos sujetos que fueron respondedores nulos en el estudio original, el 38% (20/52) alcanzó RVS, y la tasa de recidiva fue del 13% (3/23). En comparación, en los sujetos que no fueron respondedores nulos en el estudio original, el 68% (62/91) alcanzó RVS, y la tasa de recidiva fue del 14% (10/72).

Uso con eritropoyetina en los estudios de Fase III

Se realizó un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, abierto para comparar dos estrategias para el manejo de la anemia (el uso de la eritropoyetina en comparación con la reducción de dosis de ribavirina) en 687 sujetos con infección por CHC genotipo 1 previamente no tratados que se volvieron anémicos durante el tratamiento con

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

VICTRELIS 800 mg por vía oral tres veces al día junto con peginterferón alfa-2b 1,5 µg/kg/semana por vía subcutánea y ribavirina en función del peso (600 – 1.400 mg dos veces al día) por vía oral dividida dos veces al día. En el estudio participaron sujetos con concentraciones de hemoglobina sérica de menos de 15 g/dl. Los sujetos fueron tratados con 4 semanas de peginterferón alfa-2b y ribavirina seguido por hasta 44 semanas de VICTRELIS junto con peginterferón alfa-2b y ribavirina. Si un sujeto se volvía anémico (hemoglobina sérica de aproximadamente  $\leq 10$  g/dl en el período de tratamiento), el sujeto fue aleatorizado en una proporción de 1:1, en el momento en que se volvió anémico, ya sea a la reducción de la dosis de ribavirina (N = 249) o el uso de eritropoyetina (40.000 unidades de eritropoyetina por vía subcutánea una vez por semana) para el manejo de la anemia (N = 251). Si las concentraciones de hemoglobina sérica continuaban disminuyendo hasta  $\leq 8,5$  g/dl, los sujetos podrían ser tratados con intervenciones adicionales para la anemia, incluyendo la adición de eritropoyetina (18% de las personas en el grupo de reducción de dosis de ribavirina) o reducción de la dosis de ribavirina (37% de los sujetos en el grupo de uso de eritropoyetina).

La edad media de los sujetos asignados al azar fue de 49 años. La distribución racial de los sujetos fue la siguiente: 77% blancos, 19% negros y 4% otros. La distribución por sexo de los sujetos fue de 37% hombres y 63% mujeres.

La tasa de RVS en pacientes aleatorizados para recibir la reducción de dosis de ribavirina fue del 71% (178/249), y la tasa de RVS en pacientes aleatorizados para recibir eritropoyetina fue de 71% (178/251). La tasa de recaída en los sujetos asignados al azar para recibir una reducción de dosis de ribavirina fue de 10% (19/196), y la tasa de recaídas en pacientes aleatorizados para recibir eritropoyetina fue del 10% (19/197).

En sujetos con cirrosis en el momento basal, las tasas de RVS fueron del 57% (13/23) en los sujetos asignados al azar para recibir una reducción de dosis de ribavirina y el 64% (16/25) en los sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina. Las tasas de RVS para los negros fueron el 53% (24/45) en los sujetos asignados al azar para recibir una reducción de dosis de ribavirina y el 49% (23/47) en los sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina.

Los sujetos que demostraron capacidad de respuesta al interferón (definida como disminución de la carga viral mayor que o igual a  $1\text{-log}_{10}$  en TW4) tuvieron tasas de RVS de 80% (153/191) en los asignados al azar para recibir la reducción de la dosis de ribavirina en comparación con 78% (149/192) en los sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina. En los sujetos que demostraron mala respuesta al interferón (definida como disminución de la carga viral menor de  $1\text{ log}_{10}$  en TW4), las tasas de RVS fueron del 42% (24/57) en los sujetos asignados al azar para recibir una reducción de dosis de ribavirina y el 48% (28/58) en los sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina.

La frecuencia global de reacciones adversas fue similar en sujetos aleatorizados para recibir la reducción de dosis de ribavirina en comparación con sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina. La tasa de interrupción del tratamiento debido a anemia fue del 2% (5/249) en los sujetos asignados al azar para recibir una reducción de dosis de ribavirina y el 2% (6/251) en los sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina. La tasa de transfusión fue del

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenful  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

4% (10/249) en los sujetos asignados al azar para recibir una reducción de dosis de ribavirina y el 2% (5/251) en los sujetos asignados al azar para recibir eritropoyetina.

En este estudio, el uso de eritropoyetina se asoció con un riesgo mayor de eventos tromboembólicos, incluyendo embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda en comparación con la reducción de dosis de ribavirina solo.

### **SOBREDOSIS**

Se han administrado a voluntarios sanos dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos adversos sintomáticos. No existe ningún antídoto específico para una sobredosis con VICTRELIS®. El tratamiento de cualquier sobredosis con VICTRELIS® debe consistir en medidas de soporte generales, las cuales incluirán monitoreo de los signos vitales, y la observación del estado clínico del paciente. VICTRELIS® no se elimina por diálisis.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247, 0800-444-8694.**

**HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**

### **PRESENTACIONES**

Las cápsulas de VICTRELIS® se envasan en una caja que contiene un total de 336 cápsulas (4 semanas de tratamiento): 28 blisters que contienen 12 cápsulas cada uno. Los 28 blisters son agrupados en 4 cajas internas (conteniendo 7 blisters en cada una).

### **CONSERVACIÓN**

Las cápsulas de VICTRELIS® deben conservarse en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C hasta su expendio. Evite la exposición al calor.

Para el uso del paciente las cápsulas refrigeradas de VICTRELIS® pueden permanecer estables hasta la fecha de vencimiento que figura impresa en el envase. VICTRELIS® también se puede conservar a temperatura ambiente hasta los 30°C durante un único período de 3 meses.

Mantener en su envase original.

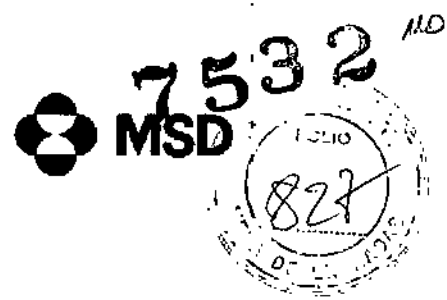
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESTE PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y  
NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Héctor Casado  
Aptderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.739.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Última revisión ANMAT:.....

Fabricado por:

**Schering-Plough (Singapore) PTE Ltd.**, 70 Tuas West Drive, 638414 Singapur.

Acondicionado en:

**Schering-Plough Labo N.V.** Industriepark 30 Heist-op-den-Berg, Antwerpen, B-2220, Bélgica.

Laboratorio de Control de Calidad:

Calle 9 S/N°, Parque industrial Pilar, Ruta 8 Km. 60. Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires

Importado y comercializado por:

**Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.** Cazadores de Coquimbo 2857, Piso 4, Munro - Prov. de Buenos Aires,  
Argentina.

**CCDS-MK3034-CP-012014**

Héctor Casado  
Añoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**Confidencial**

48

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

## Información Para El Paciente Acerca de VICTRELIS®

Por favor, lea esta información cuidadosamente antes de comenzar a tomar su medicamento, incluso si usted recién ha obtenido una nueva receta. Parte de la información puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha recetado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a ninguna otra persona.

### ¿Qué es VICTRELIS?

VICTRELIS contiene un medicamento llamado boceprevir. VICTRELIS es un inhibidor de la proteasa del VHC que se dirige directamente al virus de la hepatitis C para reducir la cantidad de virus en su cuerpo. VICTRELIS detiene la multiplicación del virus de la hepatitis C.

VICTRELIS debe administrarse siempre junto con otros dos medicamentos. Estos se llaman peginterferon alfa y ribavirina. VICTRELIS funciona de forma diferente al peginterferon alfa y a la ribavirina. VICTRELIS no debe ser utilizado por sí mismo (siempre debe administrarse con peginterferon alfa y ribavirina).

VICTRELIS (boceprevir) es una cápsula. Cada cápsula contiene 200 mg de boceprevir como el principio activo.

### ¿Cuáles son los ingredientes inactivos de VICTRELIS?

VICTRELIS contiene los siguientes ingredientes inactivos: Lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio.


VICTRELIS contiene galactosa (un tipo de azúcar). Si a usted su médico le ha informado que no puede tolerar o digerir algunos azúcares (padece intolerancia a algunos azúcares), tales como deficiencia de lactasa Lapp (una variante de deficiencia de lactasa) o malabsorción de glucosa - galactosa, converse con su médico antes de tomar este medicamento.

Usted puede obtener más información de su médico o farmacéutico, que tienen información más detallada.

### ¿Por qué mi médico me recetó VICTRELIS?


VICTRELIS, en combinación con el interferón pegilado alfa y la ribavirina, se utiliza para la infección crónica por el virus de la hepatitis C en adultos (también denominada infección por el VHC).

VICTRELIS puede utilizarse en adultos que no recibieron tratamiento para la infección por el VHC o que han utilizado medicamentos denominados "interferones" e "interferones pegilados" en el pasado.



Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial



Sebastián Goldenj  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**¿Qué es la hepatitis C?**

El virus de la hepatitis C, se transmite principalmente a través de la exposición directa de la sangre a través de una lesión en la piel o membrana mucosa, infecta el hígado, causando inflamación que produce daño en el tejido hepático. Si se deja sin tratar, el VHC puede causar cirrosis (fibrosis avanzada) del hígado. Cuando el virus de la hepatitis C ingresa en el hígado, comienza a invadir las células y a producir más virus, a medida que lo hace, se dañan y se fibrosan un número cada vez mayor de células.

**¿Qué debo saber antes de tomar VICTRELIS?**

**¿Quién no debe tomar VICTRELIS?**

No tome la combinación de VICTRELIS con ribavirina y peginterferon alfa si usted:

- es **alérgico** (hipersensible) a cualquiera de los ingredientes de VICTRELIS (enumerados en "¿QUÉ ES VICTRELIS?")
- está **embarazada**
- tiene un problema **hepático** grave (diferente de la infección por hepatitis C)
- tiene determinados tipos de hepatitis (hepatitis autoinmune)
- está tomando ciertos medicamentos. Para obtener más información acerca de los medicamentos que usted no debe tomar mientras recibe VICTRELIS®, por favor véase "¿Puedo tomar VICTRELIS con otros medicamentos, suplementos dietéticos, productos a base de hierbas o alimentos?".

Para obtener información adicional, refiérase a la información para el paciente de peginterferon alfa y ribavirina.

**¿Qué le debo decir a mi médico antes y durante el tratamiento con VICTRELIS?**

Antes y mientras usted tome la combinación de VICTRELIS con ribavirina y peginterferon alfa, infórmele a su médico o proveedor de atención sanitaria si usted:

- tiene ciertos trastornos de la sangre, tales como anemia (falta de suficiente cantidad de glóbulos rojos sanos) o neutropenia (falta de suficiente cantidad de un determinado tipo de glóbulos blancos) o pancitopenia (una combinación de falta de suficiente cantidad de plaquetas, glóbulos rojos y blancos)
- tiene problemas hepáticos (diferentes de la infección por hepatitis C)
- está amamantando
- tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o alguna vez ha tenido algún otro problema de su sistema inmunológico
- tiene cualquier otra condición médica (trastorno de la salud de cualquier tipo)

Mientras se toma la combinación de VICTRELIS con ribavirina y peginterferon alfa, se han informado reacciones alérgicas graves. Para más información, por favor consulte "¿Qué efectos indeseables puede causar VICTRELIS?".

Para obtener información adicional, refiérase a la información para el paciente de peginterferon alfa y ribavirina.

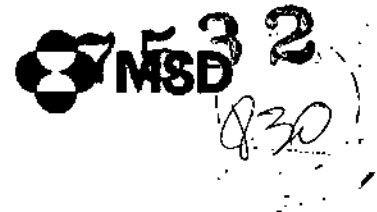
Héctor Casado  
Apoderado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** **Confidencial**

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**PROYECTO DE PROSPECTO**



**Niños**

No se sabe si VICTRELIS es seguro y eficaz cuando se administra en niños menores de 18 años de edad.

**Embarazo**

**No tome VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferon alfa si está embarazada** (véase "¿Quién no debe tomar VICTRELIS?"). Se debe evitar el embarazo durante el uso de VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferon alfa y durante 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.

Para obtener información adicional, refiérase a la información para el paciente de ribavirina y peginterferon alfa.

**Lactancia**

Antes que usted tome VICTRELIS, infórmele a su proveedor de atención sanitaria si usted está amamantando. No se sabe si VICTRELIS pasa a la leche materna y si puede hacerle daño a su bebé.

Para obtener información adicional, refiérase a la información para el paciente de ribavirina y peginterferon alfa.

**¿Cómo debo tomar VICTRELIS?**

Tome VICTRELIS exactamente como se lo ha indicado su médico.

**Instrucciones de Uso**

Tome este medicamento por vía oral (por la boca). Este medicamento se debe tomar con una comida o una colación liviana. La dosis habitual de VICTRELIS es de 4 cápsulas tres veces por día. Tome las cápsulas por la mañana, la tarde y la noche con una comida o una colación liviana.

**Análisis**

Su médico le indicará análisis de sangre periódicos. Estos análisis de sangre se realizan por una cantidad de motivos:

- para controlar su sangre
- de modo que su médico sepa si el tratamiento está funcionando para usted
- para ayudar a su médico a decidir durante cuánto tiempo usted será tratado con VICTRELIS.

**¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?**

Si usted tomó demasiado VICTRELIS, llame a su médico o concurra al hospital más cercano de inmediato. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.  
HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777.



Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** **Confidencial**

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.



**¿Qué debo hacer si olvido una dosis?**

Si usted olvida una dosis de VICTRELIS y es más de 2 horas antes que usted tome su siguiente dosis, tome la dosis omitida con alimentos. Luego, continúe tomando sus cápsulas de la forma habitual.

Sin embargo, si usted olvida una dosis de VICTRELIS y es menos de 2 horas antes que usted tome su siguiente dosis, salteé la dosis omitida.

No tome una dosis doble para compensar una dosis omitida.  
Si usted tiene alguna pregunta sobre qué hacer, converse con su médico.

**¿Qué puede suceder si dejo de tomar VICTRELIS?**

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

Si usted tiene cualquier otra pregunta sobre el uso de este producto, pregúntele a su médico o farmacéutico.

**¿Puedo tomar VICTRELIS con otros medicamentos, suplementos dietéticos, productos a base de hierbas o alimentos?**

**Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que usted toma**, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

No tome la combinación de VICTRELIS con ribavirina y peginterferon alfa si usted está tomando alguna de los siguientes medicamentos:

- alfuzosina, doxazosina, silodosina y tamsulosina – utilizados para síntomas de alargamiento de próstata.
- bepridilo - utilizado para problemas del corazón
- pimozida - utilizada para problemas de salud mental
- midazolam (cuando se administra por vía oral) - un sedante
- astemizol – medicamento anti-histamínico
- amiodarona, propafenona y quinidina - utilizadas para problemas con los latidos del corazón
- simvastatina y lovastatina - utilizadas para tratar el colesterol alto
- medicamentos de tipo "ergotamina", utilizados para tratar las migrañas, tales como mesilato de dihidro-ergotamina, ergonovina, tartrato de ergotamina o metilergonovina

No tome VICTRELIS si cualquiera de los anteriores se aplican para usted. Si no está seguro, converse con su médico o farmacéutico antes de tomar VICTRELIS.

También, infórmele a su médico o farmacéutico si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos, dado que los mismos pueden interactuar con VICTRELIS:

- medicamentos anticonceptivos (que contienen drospirenona)
- inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus o tacrolimus)
- rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína.
- medicamentos utilizados para disminuir la presión sanguínea, bloqueadores de los canales de calcio (Amlodipina, diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, verpamilo)
- inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir (atazanavir, darunavir o lopinavir)
- estatinas – medicamento utilizado para tratar niveles de colesterol alto.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldenbui  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**¿Qué efectos indeseables puede tener VICTRELIS?**

Cualquier medicamento puede tener efectos desfavorables o indeseables, denominados efectos secundarios.

VICTRELIS puede producir bajos recuentos de glóbulos rojos (anemia) o neutrófilos bajos (neutropenia), que es un tipo de glóbulos blancos, y bajos recuentos de plaquetas (trombocitopenia). En algunas personas, estos recuentos sanguíneos pueden disminuir a niveles peligrosamente bajos. Si usted presenta bajos recuentos de glóbulos rojos, usted puede desarrollar síntomas tales como cansancio, dolores de cabeza, falta de aire al hacer ejercicios, mareos y palidez. Si sus recuentos de neutrófilos o de plaquetas se convierten en muy bajos, usted está frente a un mayor riesgo de contraer infecciones o de tener problemas de sangrado.

Se pueden producir reacciones alérgicas graves y pueden convertirse en severas que requieren tratamiento en un hospital. Si usted tiene alguno de estos síntomas, infórmele a su proveedor de atención sanitaria de inmediato:

- Picazón.
- Urticaria.
- Hinchazón de su cara, ojos, labios, lengua, o garganta.
- Dificultad para respirar o tragar.

Los efectos secundarios más frecuentemente informados con VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferon alfa en los adultos son:

- Fatiga
- Recuentos bajos de glóbulos rojos.
- Cambios en el sentido del gusto.
- Nauseas.
- Dolor de cabeza.

Los siguientes efectos secundarios adicionales se ha sido informado en el uso general con VICTRELIS en combinación con peginterferon alfa y ribavirina: urticaria; úlceras en la boca, aftas en la boca, graves, reacciones en la piel, incluyendo ampollas o descamación de la piel; infección de la sangre, neumonía.

También se pueden producir otros efectos secundarios. Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

Para obtener más información, pregúntele a su médico o farmacéutico. Ambos tienen una lista más completa de los efectos secundarios. Infórmele a su médico o farmacéutico de inmediato sobre éstos o cualquier otro síntoma inusual.

**¿Cómo debo almacenar VICTRELIS?**

Las cápsulas de VICTRELIS deben conservarse en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C hasta su expendio. Evite la exposición al calor.

Para el uso del paciente las cápsulas refrigeradas de VICTRELIS pueden permanecer estables hasta la fecha de vencimiento que figura impresa en el envase. VICTRELIS también se puede conservar a temperatura ambiente hasta los 30°C durante un único período de 3 meses.

Mantener en su envase original.

Mantenga VICTRELIS y todos los medicamentos de forma segura lejos del alcance de los niños.

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Gordeniui  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

1833

**¿Cómo puedo saber más acerca de VICTRELIS y mi afección?**

Usted puede obtener más información de su médico o farmacéutico.

**¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?**

Última revisión ANMAT:...

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.739.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Fabricado por:

**Schering-Plough (Singapore) PTE Ltd.**, 70 Tuas West Drive, 638414 Singapur.

Acondicionado en:

**Schering-Plough Labo N.V.** Industriepark 30 Heist-op-den-Berg, Antwerpen, B-2220, Bélgica  
Laboratorio de Control de Calidad:

Calle 9 S/N°, Parque industrial Pilar, Ruta 8 Km. 60. Partido de Pilar, Provincia de Buenos Aires

Importado y comercializado por:

**Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.** Cazadores de Coquimbo 2857, Piso 4, Munro - Prov. de Buenos Aires, Argentina.

CCPPI-MK3034-CP-012014

Héctor Casado  
Apoderado  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

**C** Confidencial

Sebastián Goldentul  
Director Técnico  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.