



R. Alexandre Dumas, 2510
Chácara Santo Antônio
CEP 04717-004 – São Paulo

São Paulo, 16 de fevereiro de 2012.

Prezado(a) Dr.(a),

O propósito desta comunicação é informar sobre os resultados do recente estudo farmacocinético que avaliou interações medicamentosas entre VICTRELIS (boceprevir), um inibidor da protease NS3/4A do vírus da hepatite C (HCV) crônica, administrado por via oral, e os inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) potencializados com ritonavir, em voluntários saudáveis (n=39). VICTRELIS é indicado para tratamento de infecção crônica por hepatite C (HCV) genótipo 1, em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, em pacientes adultos (18 anos ou mais) com doença hepática compensada previamente não-tratada ou que não tenham respondido ao tratamento anterior. No estudo farmacocinético, a administração concomitante de VICTRELIS com ritonavir em combinação com atazanavir ou darunavir ou com lopinavir/ritonavir resultou em exposições menores dos medicamentos contra HIV e VICTRELIS. Especificamente, VICTRELIS reduziu a média de concentrações mínimas de atazanavir, lopinavir e darunavir potencializados por ritonavir em 49%, 43% e 59%, respectivamente. Observou-se redução média de 34% a 44% e 25% a 36% da AUC e $C_{máx}$ de atazanavir, lopinavir e darunavir. A coadministração de atazanavir potencializado com ritonavir com VICTRELIS não alterou a exposição de VICTRELIS, porém a coadministração de VICTRELIS com lopinavir/ritonavir ou darunavir potencializados com ritonavir reduziu a exposição de VICTRELIS em 45% e 32%, respectivamente.

Estas interações medicamentosas podem ser clinicamente significativas para pacientes coinfectados com HCV crônica e HIV ao reduzir potencialmente a eficácia desses medicamentos quando coadministrados. VICTRELIS não é indicado para pacientes coinfectados com HIV-1 e HCV crônica. A segurança e eficácia de VICTRELIS não foram estabelecidas nessa população coinfectada. **A Merck Sharp & Dohme não recomenda a coadministração de VICTRELIS e inibidores da protease do HIV potencializados por ritonavir.**

Os médicos que tiverem iniciado a administração de VICTRELIS em combinação com PR em pacientes coinfectados por HIV e HCV submetidos à terapia antirretroviral totalmente supressiva contendo algum inibidor da protease potencializados com ritonavir devem discutir esses achados com os pacientes e monitorá-los atentamente quanto à resposta do tratamento do HCV e ao potencial de recidiva virológica do HCV e HIV.



R. Alexandre Dumas, 2510
Chácara Santo Antônio
CEP 04717-004 – São Paulo

Os pacientes devem ser alertados para entrar em contato com o profissional da saúde antes de interromper o tratamento.

Merck Sharp & Dohme está partilhando esses dados farmacocinéticos com as autoridades regulatórias nos países em que VICTRELIS é aprovado. A Merck Sharp & Dohme irá apresentar solicitações para as autoridades regulatórias para atualizar as bulas dos produtos com esses dados, que foram submetidos para apresentação científica em um fórum médico futuro.

Para mais informações, consulte a Circular aos Médicos (bula) de VICTRELIS, anexa a este documento. A Circular aos Médicos também pode ser encontrada no endereço http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/victrelis/victrelis_pi.pdf.

Se tiver alguma dúvida, precisar de mais informações sobre a segurança do produto ou desejar notificar algum evento adverso com VICTRELIS, entre em contato com a Merck Sharp & Dohme pelo telefone 0800 770 2233.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "José Octávio Costa Filho".

José Octávio Costa Filho
Diretor médico
MSD

Indicações e Uso de VICTRELIS (boceprevir)

VICTRELIS foi aprovado pela ANVISA em 25 de julho de 2011 para o tratamento da infecção crônica por hepatite C (HCV) crônica, genótipo 1 (G1), em combinação com alfapeginterferona e ribavirina (PR), em pacientes adultos (18 anos ou mais) com doença hepática compensada previamente não-tratada ou que não tenham respondido ao tratamento anterior.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao iniciar a administração de VICTRELIS para o tratamento da infecção crônica pelo HCV:

- VICTRELIS não deve ser usado como monoterapia e deve ser usado apenas em combinação com PR.
- Não se conhece qual efeito a terapia com VICTRELIS terá sobre a atividade dos inibidores de protease do HCV administrados subsequentemente, incluindo tratamento posterior com VICTRELIS.
- Os pacientes com baixa resposta a interferona que receberam VICTRELIS em combinação com PR apresentam menor probabilidade de atingir RVS (resposta virológica sustentada) e maior taxa de detecção de substituições associadas com resistência devido à falha do tratamento, em comparação com pacientes com maior resposta a PR.

Informações Específicas de Segurança para VICTRELIS

VICTRELIS em combinação com PR é contraindicado para gestantes. Não há nenhum estudo adequadamente controlado com VICTRELIS em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem ser tratadas apenas se estiverem utilizando métodos anticoncepcionais eficazes durante o período de tratamento. Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento fetal em ratos e coelhos. VICTRELIS, em combinação com ribavirina e alfapeginterferona, é contraindicado para mulheres grávidas. Consulte as bulas de ribavirina e alfapeginterferona para informações adicionais.

A coadministração com medicamentos com depuração altamente dependentes da CYP3A4/5 e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou potencialmente fatais, como midazolam, pimozida, amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina e derivados do ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) administrados por via oral.

Anemia tem sido relatada com a terapia com alfapeginterferona e ribavirina. A adição de VICTRELIS à alfapeginterferona e à ribavirina está associada à redução adicional das concentrações séricas de hemoglobina. Deve-se obter hemograma completo pré-tratamento, na 4ª Semana de Tratamento, na 8ª Semana de Tratamento e subsequentemente, conforme clinicamente apropriado. Se a hemoglobina sérica for <10 g/dL, pode ser considerada uma redução da dose ou interrupção da ribavirina e/ou administração de eritropoietina (epoetina alfa). Consulte a bula de ribavirina para informações adicionais de redução e/ou interrupção de dose.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram similares entre todos os braços de estudo. As reações adversas mais frequentemente relatadas e consideradas por pesquisadores relacionadas à combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina em indivíduos adultos nos estudos clínicos foram: fadiga, anemia, náuseas, cefaleia e disgeusia.

VICTRELIS é um potente inibidor da CYP3A4/5 e é parcialmente metabolizado pela CYP3A4/5. O potencial para interações medicamentosas deve ser considerado antes e durante a terapia.

VICTRELIS (boceprevir), MSD. INDICAÇÕES: tratamento de infecção crônica por hepatite C (HCV) genótipo 1, em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, em pacientes adultos (18 anos ou mais) com doença hepática compensada previamente não tratada ou que não tenham respondido ao tratamento anterior. **CONTRAINDICAÇÕES:** (1) hipersensibilidade significativa clinicamente demonstrada anteriormente ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes; (2) pacientes com hepatite autoimune; (3) pacientes com função hepática não compensada [escore Child-Pugh >6 (classes B e C)]; (4) a coadministração com medicamentos com depuração altamente dependentes da CYP3A4/5 e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou potencialmente fatais, como midazolam, pimozida, amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina e derivados do ergot (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) administrados por via oral; (5) gestantes. **PRECAUÇÕES:** anemia tem sido relatada com a terapia com alfapeginterferona e ribavirina. A adição de VICTRELIS à alfapeginterferona e à ribavirina está associada à redução adicional das concentrações séricas de hemoglobina. Deve-se obter hemograma completo pré-tratamento, na 4ª semana de tratamento, na 8ª semana de tratamento e subsequentemente, conforme clinicamente apropriado. Se a hemoglobina sérica for <10 g/dl, pode-se considerar redução da dose ou interrupção da ribavirina e/ou administração de eritropoietina (epoetina alfa); deve-se ter cautela com pacientes usando medicamentos que contenham drospirenona com condições que os predisponham à hipercalemia ou pacientes em uso de diuréticos poupadores de potássio; com base nos resultados dos estudos clínicos, VICTRELIS não deve ser utilizado isoladamente devido à alta probabilidade de resistência sem a combinação com terapias anti-HCV; pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem usar este medicamento; não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos de VICTRELIS em combinação com alfapeginterferona e ribavirina sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, certas reações adversas relatadas possam afetar a capacidade de alguns pacientes de dirigir ou operar máquinas. A resposta individual a VICTRELIS em combinação com alfapeginterferona e ribavirina pode variar. Os pacientes devem ser informados de que houve relatos de fadiga e tontura. Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de VICTRELIS sobre a fertilidade. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos em animais demonstraram efeitos de VICTRELIS sobre a fertilidade, os quais foram reversíveis. **Gravidez: categoria (C): este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Não há nenhum estudo adequadamente controlado com VICTRELIS em mulheres grávidas. Mulheres em idade fértil devem ser tratadas apenas se estiverem utilizando métodos anticoncepcionais eficazes durante o período de tratamento. Não foi observado efeito sobre o desenvolvimento fetal em ratos e VICTRELIS, em combinação com ribavirina e alfapeginterferona, é contraindicado para mulheres grávidas. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram excreção de boceprevir/material contendo boceprevir no leite. Não se pode descartar um risco a recém-nascidos/bebês. Deve-se decidir entre descontinuar/abster-se da terapia com VICTRELIS, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** VICTRELIS é um forte inibidor da CYP3A4/5. Medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A4/5 podem ter a exposição aumentada quando administrados com VICTRELIS, os quais poderiam aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e eventos adversos (veja Tabela 6). VICTRELIS não inibe a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1 *in vitro*. Além disso, VICTRELIS não induz a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4/5 *in vitro*. VICTRELIS é parcialmente metabolizado pela CYP3A4/5. A coadministração de VICTRELIS com indutores ou inibidores da CYP3A4/5 poderia aumentar ou diminuir a exposição a VICTRELIS. VICTRELIS, em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, é contraindicado quando coadministrado com medicamentos com depuração altamente dependentes da CYP3A4/5 e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a eventos graves e/ou potencialmente fatais, como os medicamentos administrados por via oral midazolam, amiodarona, astemizol, bepridil, flecainida, pimozida, propafenona, quinidina e derivados do ergot (di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina). **REAÇÕES ADVERSAS:** as mais frequentemente relatadas e consideradas relacionadas à combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina em adultos nos estudos clínicos foram: fadiga, anemia, náuseas, cefaleia e disgeusia. Durante o período de introdução de 4 semanas com alfapeginterferona 2b e ribavirina (*lead-in*), 28/1.263 indivíduos dos braços de tratamento com VICTRELIS apresentaram reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. Durante todo o tratamento, a proporção de indivíduos que descontinuaram o tratamento por reações adversas foi de 13% para a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina e 12% para alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. Os eventos que resultaram em descontinuação foram similares aos observados nos estudos anteriores com alfapeginterferona 2b e ribavirina. Apenas anemia e fadiga foram relatadas como eventos que levaram à descontinuação em > 1% dos indivíduos de qualquer braço de tratamento. As reações adversas que levaram a modificações de dose de qualquer medicamento ocorreram em 39% dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina em comparação com 24% dos indivíduos que receberam alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. O motivo mais comum para redução da dose foi anemia, que ocorreu mais frequentemente com a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina em comparação a alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. Observou-se anemia em 49% dos indivíduos tratados com a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina em comparação com 29% dos indivíduos tratados com alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. VICTRELIS foi associado à redução adicional de aproximadamente 1 g/dl na concentração de hemoglobina. As reduções médias nos valores de hemoglobina em relação ao período basal foram maiores em pacientes previamente tratados em comparação a pacientes nunca antes tratados. Modificações de dose por anemia/anemia hemolítica ocorreram com frequência 2 vezes maior em pacientes tratados com a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina (26%) em comparação com alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente (13%). Nesses estudos, o tratamento adequado da anemia foi associado à continuidade de tratamento e à mais alta resposta virológica sustentada, com a maioria dos indivíduos anêmicos tendo recebido eritropoietina. A proporção de indivíduos que receberam transfusão para controle da anemia foi de 3% dos indivíduos dos braços de tratamento com VICTRELIS *versus* < 1% dos indivíduos que receberam alfapeginterferona 2b e ribavirina isoladamente. Em relação aos neutrófilos e plaquetas, a proporção de indivíduos com redução das contagens destes foi maior nos braços de tratamento VICTRELIS *versus* apenas alfapeginterferona 2b e ribavirina. Sete por cento dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina apresentaram contagens de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l em comparação a 4% dos indivíduos que receberam apenas alfapeginterferona 2b e ribavirina. Três por cento dos indivíduos que receberam a combinação de VICTRELIS com alfapeginterferona 2b e ribavirina apresentaram contagem de plaquetas

< 50 x 10⁹/l em comparação a 1% dos indivíduos que receberam apenas alfafepeginterferona 2b e ribavirina. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** 800 mg, por via oral, 3 vezes ao dia, junto com alimentos. Deve ser administrado em combinação com alfafepeginterferona e ribavirina. Pacientes não tratados anteriormente: iniciar a terapia com alfafepeginterferona e ribavirina por 4 semanas (1^a a 4^a semana de tratamento); adicionar VICTRELIS 800 mg VO três vezes ao dia ao esquema com alfafepeginterferona e ribavirina na 5^a semana de tratamento, determinando a duração do tratamento da seguinte forma:

AVALIAÇÃO (Resultados de HCV-RNA*)		AÇÃO
Na 8 ^a Semana de Tratamento	Na 24 ^a Semana de Tratamento	
Indetectável	Indetectável	Complete o esquema de três medicamentos na 28 ^a semana de Tratamento.
Detectável	Indetectável	1. Continue todos os três medicamentos até a 28 ^a semana de tratamento; e então 2. Administre alfafepeginterferona e ribavirina até a 48 ^a semana de tratamento.
Qualquer Resultado	Detectável	Descontinue o esquema de três medicamentos.

Pacientes sem resposta ao tratamento prévio: iniciar a terapia com alfafepeginterferona e ribavirina por 4 semanas (1^a a 4^a semana de tratamento); adicionar VICTRELIS 800 mg VO três vezes ao dia ao esquema com alfafepeginterferona e ribavirina na 5^a semana de tratamento, determinando a duração do tratamento da seguinte forma:

AVALIAÇÃO (Resultados de HCV-RNA*)		AÇÃO
Na 8 ^a Semana de Tratamento	Na 12 ^a Semana de Tratamento	
Indetectável	Indetectável	Complete o esquema de três medicamentos na 36 ^a semana de Tratamento.
Detectável	Indetectável	1. Continue todos os três medicamentos até a 36 ^a semana de tratamento; e então 2. Administre alfafepeginterferona e ribavirina até a 48 ^a semana de tratamento.
Qualquer Resultado	Detectável	Descontinue o esquema de três medicamentos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0182.

Nota: antes de prescrever VICTRELIS, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.

Copyright © Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiária da Merck & Co., Inc. Todos os direitos reservados.