

Victrelis® 200 mg gélules **bocéprévir**

FORME ET PRESENTATIONS

Gélule.

Chaque gélule est composée d'une tête opaque jaune-brun portant le logo « MSD » imprimé à l'encre rouge, et d'un corps opaque blanc cassé portant le code « 314 » imprimé à l'encre rouge.

COMPOSITION

Chaque gélule contient 200 mg de bocéprévir.

Excipients :

Contenu de la gélule : laurilsulfate de sodium, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)

Encre rouge contenant : gomme laque, oxyde de fer rouge (E172)

Chaque gélule contient 56 mg de lactose monohydraté.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Victrelis est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement (Cf. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Victrelis doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.

Posologie

Victrelis doit être administré en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine. Les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine (PR) doivent être consultés avant l'instauration du traitement par Victrelis.

La posologie recommandée de Victrelis est de 800 mg administrés par voie orale trois fois par jour avec de la nourriture (un repas ou un en-cas léger). La dose journalière maximale de Victrelis est de 2 400 mg. L'administration sans nourriture peut être associée à une perte d'efficacité marquée en raison d'une exposition sous-optimale.

Patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement

Pour certains sous-groupes, les recommandations posologiques suivantes diffèrent des schémas étudiés dans les essais de phase 3 (Cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Tableau 1

Durée du traitement adaptée en fonction de la cinétique virale précoce (Response-Guided Therapy/ RGT) chez les patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement par interféron et ribavirine

	EVALUATION* (Taux d'ARN-VHC [†])		ACTION
	A la semaine de traitement 8	A la semaine de traitement 24	
Patients non préalablement traités	Indétectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 28 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (peginterféron alfa et ribavirine [PR] + Victrelis) et arrêter le traitement à la fin de la semaine 28 (S 28).
	Détectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 48 semaines[‡]</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de S 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
Patient en échec à un précédent traitement	Indétectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 48 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de la semaine 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
	Détectable	Indétectable	

***Règles d'arrêt de traitement :**

- Si le patient a un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) supérieur ou égal à 100 UI/ml à S 12; arrêter la trithérapie.
- Si le patient a un ARN-VHC détectable confirmé à S 24; arrêter la trithérapie.

[†]Dans les essais cliniques, l'ARN-VHC plasmatique a été mesuré par méthode Roche COBAS Taqman 2.0, avec une limite de détection à 9,3 UI/ml et une limite de quantification à 25 UI/ml.

[‡]Ce schéma n'a été testé que chez les patients répondeurs lents en échec à un précédent traitement (Cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Tous les patients cirrhotiques et répondeurs nuls:

- La durée de traitement recommandée est de 48 semaines: 4 semaines de bithérapie avec peginterféron alfa + ribavirine puis 44 semaines de trithérapie avec peginterféron alfa + ribavirine + Victrelis. (Voir la règle d'arrêt de traitement dans le Tableau 1 pour tous les patients.)
 - La durée de la trithérapie après les 4 premières semaines de bithérapie ne doit pas être inférieure à 32 semaines. Etant donné l'augmentation du risque d'effets indésirables avec Victrelis (en particulier l'anémie) si le patient ne peut pas tolérer le traitement, on peut envisager d'administrer 12 semaines de bithérapie lors des 12 dernières semaines de traitement au lieu de la trithérapie (Cf. Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques).

Oublis de prises

Si un patient oublie une dose et qu'il reste moins de deux heures avant la prise de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise.

Si un patient oublie une dose et qu'il reste deux heures ou plus avant la prise de la prochaine dose, le patient doit prendre la dose oubliée avec de la nourriture et reprendre les horaires habituels de prise.

Réduction de dose

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de Victrelis.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié au peginterféron alfa et/ou à la ribavirine, la posologie de peginterféron alfa et/ou de ribavirine doit être réduite. Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine pour des informations complémentaires sur les modalités de réduction de dose et/ou d'arrêt de la prise du peginterféron alfa et/ou de la ribavirine. Victrelis ne doit pas être administré en l'absence de peginterféron alfa et ribavirine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de Victrelis n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (Cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de Victrelis n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Victrelis n'a pas été étudié chez les patients avec une cirrhose décompensée (Cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Victrelis chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Les études cliniques sur Victrelis n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. L'expérience d'autres études cliniques n'a pas permis d'identifier de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes (Cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Mode d'administration

Soulever l'opercule pour obtenir les gélules. Victrelis doit être pris par voie orale avec de la nourriture (un repas ou un en-cas léger).

CONTRE-INDICATIONS

Victrelis, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Chez les patients atteints d'hépatite auto-immune.
- En cas d'administration conjointe avec des médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital tels que midazolam et triazolam administrés par voie orale, bépripil, pimozide, luméfántrine, halofántrine, inhibiteurs de la tyrosine kinase et dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)
- Grossesse (Cf. Fertilité, grossesse et allaitement)

Consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa et de la ribavirine pour plus d'informations.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Anémie

La survenue d'une anémie a été rapportée avec le traitement par peginterféron alfa et ribavirine à la semaine de traitement 4. L'ajout de Victrelis au peginterféron alfa et à la ribavirine est associé à une baisse supplémentaire des concentrations d'hémoglobine d'approximativement 1 g/dl à la semaine de traitement 8 par comparaison avec le traitement de référence (Cf. Effets indésirables). Une numération formule sanguine complète doit être obtenue avant le traitement, aux semaines de traitement 4 et 8, puis si cliniquement indiqué. Si l'hémoglobine est < 10 g/dl (ou < 6,2 mmol/l) une prise en charge de l'anémie pourra être nécessaire (Cf. Effets indésirables).

Veillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine pour connaître les modalités de réduction de dose et/ou d'interruption ou d'arrêt de la ribavirine.

Neutropénie

L'ajout de Victrelis au peginterféron alfa-2b et à la ribavirine a conduit à une augmentation de l'incidence des neutropénies dont les neutropénies de grade 3-4 par rapport à peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls (Cf. Effets indésirables).

La fréquence des infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital tend à être plus élevée dans les bras traités par Victrelis que dans le bras contrôle. Il faut donc réaliser une numération des neutrophiles avant l'initiation du traitement puis régulièrement par la suite. Il est recommandé d'évaluer et de traiter rapidement les infections.

Utilisation en association avec peginterféron alfa-2a par rapport à peginterféron alfa-2b

L'association de Victrelis avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine était associée à une augmentation du taux de neutropénie (dont neutropénie de grade 4) et à une augmentation du taux d'infections par rapport à l'association avec le peginterféron alfa-2b et la ribavirine.

Veillez consulter le résumé des Caractéristiques du Produit du peginterféron alfa.

Médicaments contenant de la drospirénone

Des précautions doivent être prises avec les patients prenant des médicaments contenant de la drospirénone atteints d'affections qui les prédisposent à l'hyperkaliémie ou prenant des diurétiques épargneurs de potassium. D'autres méthodes contraceptives doivent être envisagées (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Utilisation chez les patients répondeurs nuls à un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine

Sur la base d'une analyse rétrospective réalisée en requalifiant les patients en fonction de leur réponse virologique à la semaine de traitement 4 du traitement en cours (en utilisant la phase

initiale par peginterféron alfa/ribavirine) par rapport à l'inclusion, les répondeurs nuls pourraient tirer un bénéfice de l'ajout de Victrelis à la bithérapie. Cependant, ce bénéfice ne peut être quantifié de façon précise sur la base de l'analyse rétrospective. De plus, la prise en charge optimale des patients répondeurs nuls reste à établir et pourrait, dans le futur, nécessiter une association d'antiviraux.

Monothérapie par les inhibiteurs de la protéase du VHC

D'après les résultats d'études cliniques, Victrelis ne doit pas être utilisé seul en raison d'un risque de résistance fortement accru en l'absence d'association à des traitements anti-VHC (Cf. Propriétés pharmacodynamiques).

L'effet d'un traitement par Victrelis sur l'activité des inhibiteurs de la protéase du VHC qui seront administrés ultérieurement, y compris un nouveau traitement par Victrelis, est inconnu.

Utilisation chez les patients co-infectés par le VIH

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et le VHC. Une étude clinique est en cours.

Utilisation chez les patients co-infectés par le VHB

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients co-infectés par le Virus de l'Hépatite B (VHB) et le VHC n'ont pas été étudiées.

Utilisation chez les patients transplantés

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients ayant subi une greffe du foie ou de tout autre organe, n'ont pas été étudiées.

Utilisation chez les patients ayant un génotype du VHC autre que le génotype 1

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype autre que le génotype 1 n'ont pas été établies.

Utilisation chez les patients en échec à un précédent traitement par inhibiteur de protéase du VHC

La tolérance et l'efficacité de Victrelis, seul ou associé à peginterféron alfa et ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 n'ont pas été étudiées chez les patients en échec à un précédent traitement par Victrelis ou d'autres inhibiteurs de protéase du VHC.

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation concomitante de Victrelis avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne) n'est pas recommandée (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Utilisation chez les patients atteints de troubles héréditaires rares

Victrelis contient du lactose. Les patients ayant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Effets arythmogènes

Les données disponibles (Cf. Données de sécurité préclinique) incitent à la prudence chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (allongement congénital de l'intervalle QT, hypokaliémie).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Victrelis est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4/5 peut être augmentée lorsqu'ils sont administrés avec Victrelis, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables (voir Tableau 2). Victrelis n'inhibe pas et n'induit pas les autres enzymes du CYP450.

In vitro, le bocéprévir s'est révélé être un substrat de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS). Les inhibiteurs de ces transporteurs peuvent potentiellement augmenter les concentrations de bocéprévir; les conséquences cliniques de ces interactions ne sont pas connues.

Victrelis est en partie métabolisé par le CYP3A4/5. L'administration conjointe de Victrelis et de médicaments qui induisent ou inhibent le CYP3A4/5 pourrait augmenter ou diminuer l'exposition à Victrelis (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Victrelis, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est contre-indiqué en cas d'administration conjointe de médicaments dont la clairance dépend fortement du CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou engageant le pronostic vital, tels que midazolam et triazolam administrés par voie orale, bépridil, pimozide, luméfántrine, halofántrine, inhibiteurs de la tyrosine kinase et dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine) (Cf. Contre-indications).

Le bocéprévir est principalement métabolisé par l'aldo-kéto réductase (AKR). Dans les essais d'interactions médicamenteuses avec le diflunisal et l'ibuprofène, des inhibiteurs de l'AKR, l'exposition au bocéprévir n'a pas augmenté dans des proportions cliniquement significatives. Victrelis peut être administré conjointement à des inhibiteurs de l'AKR.

L'utilisation concomitante de Victrelis avec la rifampicine ou les anticonvulsivants (tels que phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine) peut significativement réduire l'exposition plasmatique de Victrelis. Aucune donnée n'est disponible, par conséquent l'association du bocéprévir avec ces médicaments n'est pas recommandée (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des précautions doivent être prises avec les médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT tels que amiodarone, quinidine, méthadone, pentamidine et certains neuroleptiques.

Tableau 2
Données d'interactions pharmacocinétiques

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction* (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole (kétoconazole 400 mg deux fois par jour + Victrelis 400 mg dose unique)	bocéprévir ASC ↑ 131 % bocéprévir C _{max} ↑ 41 % bocéprévir C _{min} S/O	Des précautions doivent être prises lors de la co-administration de bocéprévir avec le kétoconazole ou des antifongiques azolés (itraconazole, posaconazole, voriconazole).
Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	Non étudié	

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction* (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)</i>		
Ténofovir (ténofovir 300 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↔ 8 %** bocéprévir C _{max} ↔ 5 % bocéprévir C _{min} ↔ 8 % ténofovir ASC ↔ 5 % ténofovir C _{max} ↑ 32 %	Pas d'ajustement nécessaire de la posologie de Victrelis ou du ténofovir.
<i>Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)</i>		
Efavirenz (efavirenz 600 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↔ 19 %** bocéprévir C _{max} ↔ 8 % bocéprévir C _{min} ↓ 44 % efavirenz ASC ↔ 20 % efavirenz C _{max} ↔ 11 %	Les concentrations plasmatiques minimales de Victrelis étaient réduites lors de l'administration avec l'efavirenz. La conséquence clinique de cette réduction observée des concentrations minimales de Victrelis n'a pas été directement évaluée.
<i>Inhibiteurs de la Protéase (IP) du VIH</i>		
Ritonavir (ritonavir 100 mg par jour + Victrelis 400 mg trois fois par jour)	bocéprévir ASC ↔ 19 % bocéprévir C _{max} ↓ 27 % bocéprévir C _{min} ↔ 4 %	Actuellement, aucune donnée n'est disponible avec les antiprotéases boostées par le ritonavir. En théorie, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec l'association du bocéprévir et des IP/ritonavir. Cependant, dans l'attente de données complémentaires, une attention particulière est recommandée si le bocéprévir est administré conjointement avec des inhibiteurs de protéase du VIH/ritonavir.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase</i>		

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction* (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Raltegravir	Non étudié	Sur la base de données théoriques, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec l'association du bocéprévir et du raltegravir. Cependant, dans l'attente de données complémentaires, une attention particulière est recommandée lorsque l'association est utilisée.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction* (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
<i>CONTRACEPTIFS ORAUX</i>		
Drospirénone/Ethinylœstradiol : (drospirénone 3 mg par jour + éthinylœstradiol 0,02 mg par jour + Victrelis 800 mg trois fois par jour)	drospirénone ASC ↑ 99 % drospirénone C _{max} ↑ 57 % éthinylœstradiol ASC ↓ 24 % éthinylœstradiol C _{max} ↔ (drospirénone - inhibition du CYP3A4/5)	Des précautions doivent être prises avec les patients atteints d'affections qui les prédisposent à l'hyperkaliémie ou les patients prenant des diurétiques épargneurs de potassium (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). D'autres méthodes contraceptives doivent alors être envisagées.
<i>SEDATIFS</i>		
Midazolam (administration orale) (4 mg dose unique orale + Victrelis 800 mg trois fois par jour) Triazolam (administration orale)	midazolam ASC ↑ 430 % midazolam C _{max} ↑ 177 % (inhibition du CYP3A4/5) Interaction non étudiée (inhibition du CYP3A4/5)	L'administration conjointe de midazolam par voie orale et de triazolam par voie orale avec Victrelis est contre-indiquée (Cf. Contre-indications).
Alprazolam, midazolam, triazolam (administration intraveineuse)	Interaction non étudiée (inhibition du CYP3A4/5)	Un suivi clinique étroit doit être mis en place pendant l'administration de Victrelis avec des benzodiazépines par voie intraveineuse (alprazolam, midazolam, triazolam) pour identifier une éventuelle dépression respiratoire et/ou sédation prolongée. Un ajustement de la posologie des benzodiazépines doit être envisagé.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction* (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
Immunosuppresseurs	Non étudié	Une surveillance thérapeutique est recommandée lorsque Victrelis est administré avec des substrats du CYP3A4/5 ayant une marge thérapeutique étroite (par ex., tacrolimus, cyclosporine). Lors de l'initiation ou de l'arrêt de Victrelis, certains patients peuvent avoir besoin de réajustement des doses de leur immunosuppresseur afin de garantir des taux sanguins cliniquement efficaces.
Statines (par ex., simvastatine et atorvastatine)	Non étudié	Une surveillance thérapeutique est recommandée lorsque Victrelis est administré avec la simvastatine ou l'atorvastatine, des substrats du CYP3A4/5 ayant une marge thérapeutique étroite. Lors de l'initiation ou de l'arrêt de Victrelis, certains patients peuvent avoir besoin de réajustement des doses de leur statine afin de garantir des taux sanguins cliniquement efficaces.
Méthadone	Non étudié	Une surveillance thérapeutique est recommandée lorsque Victrelis est administré avec des substrats du CYP3A4/5 ayant une marge thérapeutique étroite. Lors de l'initiation ou de l'arrêt de Victrelis, certains patients peuvent avoir besoin de réajustement des doses de méthadone afin de garantir des taux sanguins cliniquement efficaces.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interaction* (mécanisme d'action supposé, si connu)	Recommandations concernant l'administration conjointe
<p>* Interaction de Victrelis avec d'autres médicaments (changement du rapport moyen estimé de Victrelis associé à un médicament co-administré/Victrelis seul) : ↓ signifie une diminution du rapport moyen estimé > 20 % ; ↑ signifie une augmentation du rapport moyen estimé > 25 % ; pas d'effet (↔) signifie une diminution du rapport moyen estimé de ≤ 20 % ou une augmentation du rapport moyen estimé ≤ 25 %.</p> <p>** 0-8 heures</p>		

FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Victrelis, associé à la ribavirine et au peginterféron alfa, est contre-indiqué chez la femme enceinte (Cf. Contre-indications).

Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin (Cf. Données de sécurité préclinique). Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Victrelis chez la femme enceinte.

Les patients traités et leurs partenaires doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces lorsque le bocéprévir est utilisé en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine.

Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de la ribavirine et du peginterféron alfa pour plus d'informations.

Allaitement

Le bocéprévir et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat (Cf. Données de sécurité préclinique). On ne sait pas si le bocéprévir est excrété dans le lait humain.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Victrelis, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet de Victrelis sur la fertilité chez l'homme. Des effets sur la fertilité et les cellules de Sertoli ont été observés chez le rat mais pas chez la souris ni le singe. Les données cliniques (analyses de sperme et taux d'inhibine B – [une glycoprotéine produite par les cellules de Sertoli – utilisée comme marqueur de substitution de la fonction testiculaire]) n'ont pas montré d'altération de la fonction testiculaire. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez la rat ont montré des effets du bocéprévir et/ou ses métabolites sur la fécondité qui, chez la femelle, se sont avérés réversibles (Cf. Données de sécurité préclinique).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Le traitement combiné par Victrelis, peginterféron alfa et ribavirine peut avoir, chez certains patients, une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que les effets suivants ont été signalés : fatigue, étourdissement, syncope, fluctuations de la pression sanguine et vision trouble (Cf. Effets indésirables).

EFFETS INDESIRABLES

Le profil de sécurité d'emploi de l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine, a été

établi d'après les données de sécurité d'emploi poolées issues de deux essais cliniques réalisés chez des patients naïfs de traitement et d'un essai clinique réalisé chez des patients en échec à un précédent traitement et représentant ainsi un total d'environ 1500 patients (Cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : fatigue, anémie (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), nausées, céphalées et dysgueusie.

Le motif le plus fréquent de réduction de dose était l'anémie, qui est survenue plus fréquemment chez les sujets recevant l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine que chez les sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes (voir Tableau 3). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

Tableau 3
Effets indésirables rapportés
lors des essais cliniques avec l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine^{† et ‡}

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent :	Bronchite*, cellulite*, herpes simplex, grippe, infection fongique orale, sinusite
Peu fréquent :	Gastro-entérite*, pneumonie, infection à staphylocoque*, candidose, otite, infection fongique cutanée, rhinopharyngite, onychomycose, pharyngite, infection du tractus respiratoire, rhinite, infection cutanée, infection urinaire
Rare :	Epiglottite*, otite moyenne, sepsis
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Rare :	Tumeur de la thyroïde (nodules)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie*, neutropénie*
Fréquent :	Leucopénie*, thrombopénie*
Peu fréquent :	Coagulopathie, adénopathie, lymphopénie
Rare :	Hémolyse
Affections du système immunitaire	
Rare :	Sarcoïdose*, porphyrie non-aiguë
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Goitre, hypothyroïdie
Peu fréquent :	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Diminution de l'appétit*
Fréquent :	Déshydratation*, hyperglycémie*, hypertriglycémie, hyperuricémie
Peu fréquent :	Hypokaliémie*, troubles de l'appétit, diabète, goutte, hypercalcémie

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Anxiété*, dépression*, insomnie, irritabilité
Fréquent :	Instabilité émotionnelle, agitation, troubles de la libido, altération de l'humeur, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Agressivité*, idées d'homicide*, attaques de panique*, toxicomanie*, idées suicidaires*, comportement anormal, colère, apathie, état de confusion, changements de l'état mental, instabilité psychomotrice
Rare :	Trouble bipolaire*, suicide*, tentative de suicide*, hallucination auditive, hallucination visuelle, décompensation psychiatrique
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Etourdissements*, céphalées*
Fréquent :	Hypoesthésie*, paresthésie*, syncope*, amnésie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, migraine, parosmie, tremblements, vertige
Peu fréquent :	Neuropathie périphérique*, troubles cognitifs, hyperesthésie, léthargie, perte de connaissance, troubles mentaux, névralgie, pré-syncope
Rare :	Ischémie cérébrale*, encéphalopathie
Affections oculaires	
Fréquent :	Sécheresse oculaire, exsudats rétinien, vision trouble, altération de la vue
Peu fréquent :	Ischémie rétinienne*, rétinopathie*, sensation anormale dans l'œil, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, douleur oculaire, prurit oculaire, gonflement oculaire, œdème de la paupière, larmoiements accrus, hyperémie oculaire, photophobie
Rare :	Œdème de la papille
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Acouphènes
Peu fréquent :	Surdité*, gêne de l'oreille, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations
Peu fréquent :	Tachycardie*, arythmies, troubles cardiovasculaires
Rare :	Infarctus du myocarde aigu*, fibrillation auriculaire*, maladie coronarienne*, péricardite*, épanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension*, hypertension
Peu fréquent :	Thrombose veineuse profonde*, bouffées vasomotrices, pâleur, extrémités froides
Rare :	Thrombose veineuse

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux*, dyspnée*
Fréquent :	Epistaxis, congestion nasale, douleur oropharyngée, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, respiration sifflante
Peu fréquent :	Douleur pleurétique*, embolie pulmonaire*, sécheresse de la gorge, dysphonie, augmentation des sécrétions des voies aériennes supérieures, vésicules oropharyngées
Rare :	Fibrose pleurale*, orthopnée, insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée*, nausées*, vomissements*, sécheresse buccale, dysgueusie
Fréquent :	Douleur abdominale*, douleur de l'abdomen supérieur*, constipation*, reflux gastro-œsophagien*, hémorroïdes*, gêne abdominale, distension abdominale, gêne anorectale, stomatite aphteuse, chéilite, dyspepsie, flatulences, glossodynie, ulcération de la bouche, douleur buccale, stomatite, affections dentaires
Peu fréquent :	Douleurs de l'abdomen inférieur*, gastrite*, pancréatite*, prurit anal, colite, dysphagie, changements de la coloration des selles, selles fréquentes, saignements gingivaux, douleurs gingivales, gingivite, glossite, sécheresse des lèvres, odynophagie, proctalgie, hémorragie rectale, hypersécrétion salivaire, sensibilité dentaire, changement de la couleur de la langue, ulcération de la langue
Rare :	Insuffisance pancréatique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Hyperbilirubinémie
Rare :	Cholécystite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, sécheresse cutanée, prurit, rash
Fréquent :	Dermatite, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, œdème périphérique, psoriasis, rash érythémateux, rash maculaire, rash maculo-papulaire, rash papulaire, rash pruritique, lésion cutanée
Peu fréquent :	Réaction de photosensibilité, ulcération cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie
Fréquent :	Douleur dorsale*, douleur des extrémités*, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur dans le cou
Peu fréquent :	Douleurs musculo-squelettiques thoraciques*, arthrite, douleur osseuse, gonflement articulaire, douleur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Pollakiurie
Peu fréquent :	Dysurie, nocturie

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Dysfonctionnement érectile
Peu fréquent :	Aménorrhée, ménorragie, métrorragie
Rare :	Aspermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Asthénie*, frissons, fatigue*, fièvre*, syndrome pseudo-grippal
Fréquent :	Inconfort thoracique*, douleur dans la poitrine*, malaise*, sensation de changement de la température corporelle, sécheresse des muqueuses, douleur
Peu fréquent :	Sentiment d'état anormal, troubles de la cicatrisation, douleur thoracique non cardiaque
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids
Peu fréquent :	Souffle cardiaque, augmentation de la fréquence cardiaque
<p>* Comprend les effets indésirables qui peuvent être graves, selon l'évaluation de l'investigateur chez les sujets des essais cliniques.</p> <p>† Victrelis étant prescrit en association à peginterféron alfa et ribavirine, veuillez consulter également les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de peginterféron alfa et ribavirine.</p> <p>‡ Les réactions au point d'injection n'ont pas été incluses étant donné que Victrelis est administré par voie orale.</p>	

Description de certains effets indésirables

Anémie (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Une anémie a été observée chez 49 % des sujets traités par l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine, et chez 29 % des sujets traités uniquement par peginterféron alfa-2b et ribavirine. Victrelis a été associé à une diminution supplémentaire d'environ 1 g/dl de la concentration en hémoglobine (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les diminutions moyennes des valeurs de l'hémoglobine par rapport aux valeurs de référence étaient plus importantes chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par rapport aux patients naïfs de traitement. Les modifications de dose en raison d'une anémie/anémie hémolytique ont été deux fois plus nombreuses chez les patients traités par l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine (26 %) que chez les patients uniquement sous peginterféron alfa-2b et ribavirine (13 %). Dans les essais cliniques, la proportion de sujets ayant reçu de l'érythropoïétine pour la prise en charge de l'anémie était de 43 % (667/1 548) des sujets dans les bras traités par Victrelis, et de 24 % (131/547) des sujets chez ceux recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine. La majorité des sujets anémiques ont reçu de l'érythropoïétine lorsque les taux d'hémoglobine étaient < 10 g/dl (ou 6,2 mmol/l). La proportion de sujets ayant reçu une transfusion pour la prise en charge de l'anémie était de 3 % chez les sujets dans les bras traités par Victrelis, par rapport à < 1 % chez ceux recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Neutrophiles (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

La proportion de sujets présentant une diminution des neutrophiles était supérieure dans les bras traités par Victrelis par rapport aux sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine. La proportion de patients présentant une neutropénie de grade 3-4 (numération des neutrophiles < 0,75 x 10⁹/l) était plus élevée chez les patients traités par le bocéprévir (29 %) que chez les patients traités par placebo (17 %), en association avec peginterféron alfa-2b et ribavirine. Sept pourcent des sujets recevant l'association de Victrelis avec peginterféron alfa-2b et ribavirine avaient une numération des neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l (neutropénie de grade 4) par rapport à 4 % des sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Utilisation en association avec peginterféron alfa-2a: voir la section spécifique dans la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Plaquettes

La numération plaquettaire était diminuée chez les sujets dans les bras traités par Victrelis (3 %) par rapport aux sujets recevant uniquement peginterféron alfa-2b et ribavirine (1 %). Dans les deux bras de traitement, les patients cirrhotiques avaient un risque accru de présenter une thrombocytopénie de grade 3-4 par rapport aux patients non cirrhotiques.

Autres paramètres biologiques

L'ajout de Victrelis au peginterféron alfa-2b et à la ribavirine a été associé à une hausse de l'incidence de l'augmentation de l'acide urique, des triglycérides et du cholestérol total par rapport à peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls.

SURDOSAGE

Des doses journalières de 3 600 mg ont été prises par des volontaires sains pendant 5 jours sans effets indésirables symptomatiques.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par Victrelis. Le traitement du surdosage par Victrelis doit consister en des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Non encore attribué, code ATC : Non encore attribué

Mécanisme d'action

Le bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3 du VHC. Le bocéprévir se lie de manière covalente mais réversible à la sérine (Ser 139) du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

Activité antivirale en culture cellulaire

L'activité antivirale du bocéprévir a été évaluée par un dosage biochimique des inhibiteurs à liaison lente de la protéase NS3 et dans le système réplicon du VHC de génotypes 1a et 1b. Les valeurs IC₅₀ et IC₉₀ pour le bocéprévir contre des réplicons de différents génotypes 1b allaient de 200 à 600 nM et de 400 à 900 nM, respectivement, dans une épreuve de culture cellulaire de 72 heures. La perte de réplicon d'ARN semble être du premier ordre par rapport au moment du traitement. Le traitement à IC₉₀ pendant 72 heures a provoqué une chute de réplicon d'ARN de 1-log. Une exposition prolongée a provoqué une diminution de 2-log des taux d'ARN du VHC au Jour 15. Dans un réplicon de génotype 1a, les valeurs IC₅₀ et IC₉₀ pour le bocéprévir étaient respectivement de 900 nM et 1 400 nM.

L'évaluation de différentes associations du bocéprévir et de l'interféron alfa-2b produisant 90 % de suppression de réplicon d'ARN a mis en évidence l'additivité de l'effet ; aucune preuve de synergie ou d'antagonisme n'a été détectée.

Résistance

La résistance au bocéprévir a été caractérisée par des analyses biochimiques et de réplicons. Dans les analyses de réplicons, la puissance du bocéprévir était diminuée (de 2 à 16 fois) par les principaux variants d'acides aminés associés à la résistance (RAV) suivants : V36M, T54A, R155K, A156S et V170A.

Une perte de puissance (> 50 fois) a été observée avec le variant d'acides aminés associé à la résistance : A156T.

A noter : les réplicons portant le variant A156T sont moins efficaces que les réplicons portant d'autres RAV.

Des résultats similaires ont été obtenus avec le bocéprévir dans des études enzymatiques NS3 *in vitro*, où la puissance était réduite (de 2 à 17 fois) par les RAV V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S et V170A. La perte de puissance associée au A156T était > 50 fois. L'augmentation de la résistance pour les RAV doubles était approximativement égale au produit des résistances pour les RAV individuels.

Dans une analyse poolée des sujets naïfs de traitement et des sujets en échec à un précédent traitement ayant reçu 4 semaines de peginterféron alfa-2b et ribavirine, suivies de Victrelis 800 mg trois fois par jour associé à peginterféron alfa-2b et ribavirine dans deux études de phase III, des RAV post-inclusion ont été détectés chez 15 % des sujets. Parmi les sujets traités par Victrelis qui n'ont pas obtenu une réponse virologique prolongée (RVP) dont les échantillons ont été analysés, 53% présentaient des RAV post- inclusion.

Les RAV post- inclusion les plus fréquemment détectés (> 25 % des sujets) chez ces sujets étaient les substitutions d'acides aminés V36M (61 %) et R155K (68 %) chez les sujets infectés par un virus de génotype 1a et T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) et V170A (32 %) chez les sujets infectés par un virus de génotype 1b.

Chez les sujets traités par Victrelis, la réponse à l'interféron (définie comme une diminution $\geq 1\text{-log}_{10}$ de la charge virale à la semaine de traitement 4) était associée à la détection de moins de RAV, 6 % de ces sujets présentant des RAV, par rapport à 41 % des sujets ayant une diminution $< 1\text{-log}_{10}$ de la charge virale à la semaine de traitement 4 (mauvais répondeurs à l'interféron).

Chez les sujets traités par Victrelis n'ayant pas atteint une RVP et dont les échantillons post-inclusion ont été analysés pour détecter des RAV, la réponse à l'interféron était associée à la détection de moins de RAV, 31 % de ces sujets ayant des RAV post- inclusion, par rapport à 68 % des sujets ayant une diminution $< 1\text{-log}_{10}$ de la charge virale à la semaine de traitement 4.

Des RAV ont été détectés chez 7 % des patients à l'inclusion par séquençage de population. Globalement, la présence de RAV à l'inclusion n'a pas semblé avoir un lien notable avec la réponse au traitement chez les sujets recevant Victrelis en association avec le peginterféron alfa-2b et la ribavirine. Cependant, parmi les patients mauvais répondeurs à l'interféron alfa-2b/ribavirine pendant la phase d'initiation de 4 semaines, l'efficacité de Victrelis s'est avérée réduite pour ceux dont les variants V36M, T54A, T54S, V55A ou R155K avaient été détectés à l'inclusion. Les sujets présentant ces variants à l'inclusion ainsi qu'une réponse diminuée à peginterféron alfa-2b/ribavirine représentaient environ 1 % des sujets traités par Victrelis. La présence de RAV à l'inclusion n'a pas semblé avoir un lien notable avec la réponse au traitement chez les sujets recevant l'association Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine.

Une analyse des données issues d'une étude de suivi à long terme en cours chez des sujets de ces études de phase III n'ayant pas atteint une RVP a évalué la persistance des RAV. Au cours des 6-14 mois suivant le traitement, la plupart des sujets (68 %-94 %) avaient des RAV qui devenaient indétectables par séquençage de population.

Efficacité

L'efficacité de Victrelis en tant que traitement de l'hépatite C chronique (due au VHC de génotype 1) a été évaluée chez environ 1 500 sujets adultes non préalablement traités (SPRINT-2) ou en échec à un précédent traitement (RESPOND-2) dans des études cliniques de phase III. Dans les deux études, l'ajout de Victrelis au traitement de référence actuel (peginterféron alfa et ribavirine) a significativement augmenté les taux de réponse virologique prolongée (RVP) par rapport au traitement de référence actuel seul. Il est à noter que des analyses rétrospectives corrélant les données entre les deux études pivotales ont conduit à recommander une posologie différente de celle étudiée dans certains sous-groupes de patients.

Patients non préalablement traités

SPRINT-2 (P05216) était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo

comparant deux schémas thérapeutiques de Victrelis 800 mg par voie orale trois fois par jour associé à PR [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine en fonction du poids (600-1 400 mg/jour par voie orale divisé en deux prises par jour)] à PR seul chez des sujets adultes atteints d'hépatite C chronique (VHC de génotype 1) avec des taux détectables d'ARN-VHC et non préalablement traités par interféron alfa. Les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 en deux cohortes (cohorte 1 N=938/Caucasiens et cohorte 2/Afro-américains N=159) et stratifiés par génotype du VHC (1a ou 1b) et par charge virale d'ARN-VHC ($\leq 400\,000$ UI/ml vs. $> 400\,000$ UI/ml) dans l'un des trois bras de traitement suivants :

- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 48 semaines (PR48).
- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivi de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 24 semaines. Les sujets ont ensuite continué avec des schémas différents adaptés en fonction de la cinétique virale à la semaine de traitement (S) 8 (Victrelis-RGT). Le traitement par Victrelis a été limité à 24 semaines pour tous les patients de ce bras.
 - Les sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à S 8 (répondeurs rapides) et qui étaient également négatifs à S 24 ont arrêté le traitement et sont entrés dans la phase de suivi à la visite S 28.
 - Les sujets présentant un taux d'ARN-VHC détectable à S 8 ou toute semaine de traitement ultérieure, mais qui étaient ensuite négatifs à S 24 (répondeurs lents) ont reçu un placebo en aveugle à la visite S 28 et ont continué le traitement par peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 20 semaines supplémentaires, soit une durée de traitement totale de 48 semaines.
- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivi de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 44 semaines (Victrelis-PR48).

Tous les sujets présentant un taux d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 24 ont arrêté le traitement. La Réponse Virologique Prolongée (RVP) au traitement était définie par un taux plasmatique d'ARN-VHC indétectable* à la semaine de suivi 24 (*Dans les essais cliniques, l'ARN-VHC a été mesuré par dosage quantitatif par PCR, avec une limite de détection à 9,3 UI/ml, et une limite de quantification à 25 UI/ml.).

L'ajout de Victrelis à peginterféron alfa-2b et ribavirine a significativement augmenté les taux de RVP par rapport à peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls dans la cohorte combinée cohorte1+cohorte2 (63 % à 66 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 38 % dans le bras contrôle PR48) pour les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (FAS – population totale étudiée) et a diminué la durée de traitement à 28 semaines pour les répondeurs rapides (voir Tableau 4).

Une analyse secondaire des sujets ayant reçu au moins une dose de Victrelis ou de placebo après la phase initiale de 4 semaines avec peginterféron alfa-2b et ribavirine (population en intention de traiter ITT modifiée – mITT) a montré des taux de RVP dans la cohorte combinée de 67 % à 68 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 40 % dans le bras contrôle PR48.

Tableau 4
Réponse Virologique Prolongée (RVP), Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes[†]
chez les patients non préalablement traités

Cohortes de l'étude	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Tous sujets [§]	n=368	n=366	n=363
RVP [‡] % (n/N) IC 95 %	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
FDT (ARN-VHC indétectable) % (n/N) IC 95 %	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
Rechute [†] % (n/N) IC 95 %	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)

* La Population Totale Etudiée (PTE) comprenait tous les sujets randomisés (N=1 097) ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou Victrelis). L'âge moyen des sujets randomisés était de 49,1 ans. La distribution ethnique des sujets était la suivante : 82 % de Caucasiens, 14 % d'Afro-américains, 2 % d'Asiatiques, 1 % multiethniques, 1 % d'Amérindiens ou de sujets originaires de l'Alaska. La distribution des sujets par sexe était : 60 % d'hommes et 40 % de femmes.

† Le taux de rechute était la proportion de sujets présentant un taux d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un taux d'ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets qui avaient un taux indétectable à FDT et pour qui il ne manquait pas de données de fin de suivi (FDS).

‡ RVP : La dernière valeur disponible au cours de la période à la semaine de suivi (SS) 24 ou après celle-ci. Si une telle valeur n'est pas disponible, elle est remplacée par la valeur à SS 12 (méthode LOCF d'imputation des données manquantes). Les taux RVP24 (RVP avec une approche « donnée manquante=échec ») étaient quasiment identiques. Tous sujets : 37 % Contrôle, 62 % Victrelis-RGT, 65 % Victrelis-PR48.

§ Le nombre de sujets cirrhotiques est limité (n=40).

La réponse à l'interféron (définie comme une diminution $\geq 1\text{-log}_{10}$ de la charge virale à S 4) était prédictive de la RVP. Les sujets qui étaient répondeurs à l'interféron à la 4^{ème} semaine de traitement par Victrelis en association avec le peginterféron alfa-2b et la ribavirine ont obtenu des taux de RVP de 79 à 81 %, par rapport à 51 % chez les sujets traités par le traitement de référence. Chez les sujets présentant une diminution de la charge virale $< 1\text{-log}_{10}$ à S 4 (mauvais répondeurs à l'interféron), le traitement par l'association de Victrelis, peginterféron alfa-2b et ribavirine a entraîné des taux de RVP de 28–38 % respectivement, par rapport à 4 % chez les sujets traités par le traitement de référence.

Réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients recevant un traitement similaire jusqu'à la semaine de traitement 28

Le Tableau 5 présente la réponse virologique prolongée par bras de traitement chez les patients non préalablement traités qui étaient répondeurs rapides et répondeurs lents et qui ont reçu un traitement similaire jusqu'à la semaine de traitement 28. Cinquante-sept pourcent (208/368) des sujets dans le bras Victrelis-RGT et 56 % (204/366) des sujets dans le bras Victrelis-PR48 avaient un ARN-VHC indétectable à S 8 par rapport à 17 % (60/363) dans le bras PR.

Tableau 5
Réponse virologique prolongée (RVP), Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes[†] chez les patients non préalablement traités (répondeurs rapides et lents)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Estimation de la différence (Victrelis-RGT moins Victrelis-PR48) [IC 95 %]
Répondeurs rapides (N=323)			
RVP %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1;4,1]
FDT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Rechute %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Répondeurs lents (N=141)			
RVP %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,3]
FDT %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Rechute %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

De façon conservative, compte tenu des données limitées chez les patients naïfs répondeurs lents, il est recommandé de prolonger la durée du traitement en trithérapie à 32 semaines par rapport à la durée testée de 28 semaines, pour une durée totale de traitement de 48 semaines.

Patients en échec à un précédent traitement

RESPOND-2 (P05101) était une étude randomisée, en groupes parallèles, menée en double aveugle comparant deux schémas thérapeutiques de Victrelis 800 mg par voie orale trois fois par jour associé à PR [peginterféron alfa-2b 1,5 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée et ribavirine en fonction du poids (600 – 1 400 mg) par voie orale divisé en deux prises par jour] par rapport à PR seul chez des sujets adultes atteints d'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 avec une réponse à l'interféron démontrée (définie historiquement par une diminution de la charge virale ARN-VHC $\geq 2 \log_{10}$ à la semaine 12 ou un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement précédent avec un ARN-VHC plasmatique détectable par la suite) et en échec à un traitement antérieur par peginterféron alfa et ribavirine. Les répondeur nuls (tels que définis historiquement comme une diminution de la charge virale ARN-VHC $< 2 \log_{10}$ à la semaine 12 du traitement antérieur) étaient exclus. Les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:2:2 et stratifiés d'après la réponse à leur précédent traitement qualifiant (rechuteurs vs. non-répondeurs) et par sous-type de VHC (1a vs. 1b) dans l'un des bras de traitement suivants :

- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 48 semaines (PR48).
- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivies de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 32 semaines. Les sujets ont ensuite continué avec des schémas thérapeutiques différents adaptés en fonction de la cinétique virale à S 8 (Victrelis-RGT). Le traitement par Victrelis a été limité à 32 semaines pour tous les patients de ce bras.
 - Les sujets présentant un ARN-VHC indétectable à S 8 (répondeurs rapides) et S 12 ont terminé le traitement à la visite S 36.
 - Les sujets présentant un ARN-VHC détectable à S 8 mais ensuite indétectable à S 12 (répondeurs lents) ont reçu en aveugle à un placebo à la visite S 36 et ont continué le traitement par peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 12 semaines supplémentaires, soit une durée totale de traitement de 48 semaines.

- Peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 4 semaines suivies de Victrelis 800 mg trois fois par jour + peginterféron alfa-2b + ribavirine pendant 44 semaines (Victrelis-PR48).

Tous les sujets présentant un taux d'ARN-VHC plasmatique détectable à S 12 ont arrêté le traitement. La Réponse Virologique Prolongée (RVP) au traitement était définie comme un taux plasmatique d'ARN-VHC indétectable* à SS 24 (*Dans les essais cliniques, l'ARN-VHC a été mesuré par dosage quantitatif par PCR, avec une limite de détection à 9,3 UI/ml et une limite de quantification à 25 UI/ml.).

L'ajout de Victrelis au traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine a significativement augmenté les taux de RVP par rapport au traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine seuls (59 % à 66 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 21 % dans le bras contrôle PR48) pour les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament de l'étude (FAS – population totale étudiée) et a diminué la durée de traitement à 36 semaines pour de nombreux sujets en échec à un traitement antérieur (voir Tableau 6). Une analyse secondaire des sujets ayant reçu au moins une dose de Victrelis ou de placebo après la phase initiale de 4 semaines avec peginterféron alfa-2b et ribavirine (population en ITT modifiée – mITT) a montré des taux de RVP de 61 % à 67 % dans les bras traités par Victrelis par rapport à 22 % dans le bras contrôle PR48.

L'obtention d'une RVP était associée à la réponse des sujets au traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine, que celle-ci soit définie par la classification de la réponse au traitement antérieur ou par une diminution de l'ARN-VHC à S 4 (voir Tableau 6). La réponse à S 4 était un facteur plus prédictif de la RVP que la réponse au traitement antérieur et a permis de déterminer la réponse à l'interféron des sujets sous traitement.

Tableau 6
Réponse Virologique Prolongée (RVP) , Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes**
chez les patients en échec à un traitement antérieur

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)			
Tous sujets[§]		RVP ^{‡‡} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)		
		IC 95 %	(51,5; 66,2)	(59,2; 73,8)	(12,3; 30,2)		
		FDT % (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)		
		IC 95 %	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)		
		Rechute ^{**} % (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)		
		IC 95 %	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)		
		Réponse au traitement précédent	Non répondeurs^{***}	RVP ^{‡‡} % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
				FDT % (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
Rechute ^{**} % (n/N)	18 (5/28))			14 (5/35)	33 (1/3)		
	Rechuteurs[†]	RVP ^{‡‡} % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)		
		FDT % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)		
		Rechute ^{**} % (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)		
Réponse à la phase initiale[‡] (diminution de la charge virale)	Diminution < 1-log₁₀	RVP ^{‡‡} % (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)		
		FDT % (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)		
		Rechute ^{**} % (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)		
		Diminution > 1-log₁₀	RVP ^{‡‡} % (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)	
			FDT % (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)	
			Rechute ^{**} % (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)	

* La Population Totale Etudiée (PTE) comprenait tous les sujets randomisés (N=403) ayant reçu au moins une dose d'un des médicaments de l'étude (peginterféron alfa-2b, ribavirine ou Victrelis). L'âge moyen des sujets randomisés était de 52,7 ans. La distribution ethnique des sujets était la suivante : 85 % de Caucasiens, 12 % d'Afro-américains, 1 % d'Asiatiques, < 1 % multiethnique, < 1 % d'originaires d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique. La distribution des sujets par sexe était : 67 % d'hommes et 33 % de femmes.

** Le taux de rechute était la proportion de sujets présentant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (FDT) et un ARN-VHC détectable à la fin du suivi (FDS) parmi les sujets qui avaient un taux indétectable à FDT et pour qui il ne manquait pas de données de fin de suivi (FDS).

*** Non-répondeur antérieur = sujet n'ayant pas obtenu une RVP après au moins 12 semaines d'un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine mais ayant montré une réduction $\geq 2 \log_{10}$ de l'ARN-VHC à la semaine 12.

† Rechuteur à un traitement antérieur = sujet n'ayant pas obtenu une RVP après au moins 12 semaines d'un précédent traitement par peginterféron alfa et ribavirine mais ayant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement.

‡ Il manquait l'évaluation de S 4 (ARN-VHC) pour 11 sujets qui n'ont pas été inclus dans les résultats de réponse à la phase initiale.

‡‡ Réponse Virologique Prolongée (RVP) : La dernière valeur disponible au cours de la période à la semaine de suivi (SS) 24 et après celle-ci. Si une telle valeur n'est pas disponible, elle est remplacée par la valeur à SS 12 (méthode LOCF d'imputation des données manquantes). Taux de RVP (RVP avec l'approche « donnée manquante=échec ») 17/80 [21,3 %] PR48, 94/162 [58,0] Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %] Victrelis-PR48.

[§]Le nombre de sujets cirrhotiques est limité (n=39)

Réponse virologique prolongée (RVP) chez les patients recevant un traitement similaire jusqu'à la semaine 36

Le Tableau 7 présente la réponse virologique prolongée par bras de traitement chez les patients en échec à un traitement précédent répondeurs rapides (ARN-VHC indétectable à S 8) et répondeurs lents (ARN-VHC détectable à S 8 puis indétectable) et qui ont reçu un traitement similaire jusqu'à la semaine 36.

Tableau 7

Réponse virologique prolongée (RVP), Fin De Traitement (FDT) et Taux de Rechutes** chez les patients en échec à un traitement précédent (répondeurs rapides et lents)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Estimation de la différence (Victrelis-RGT moins Victrelis-PR48) [IC 95 %]
Répondeurs rapides (N=144)			
RVP %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,3]
FDT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Rechute %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Répondeurs lents (N=75)			
RVP %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
FDT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Rechute %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

De façon conservative, compte tenu des données limitées chez les patients ayant déjà été traités répondeurs rapides, il est recommandé de prolonger à 48 semaines la durée totale du traitement par rapport à la durée totale testée de 36 semaines (RGT testée), avec une phase de consolidation de 12 semaines par peginterféron alfa et ribavirine après la fin de la trithérapie à la semaine 36.

Une étude avec le peginterféron alfa-2a dans le traitement de patients prétraités a donné des résultats d'efficacité similaires à l'étude P05101 (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Analyse exploratoire de pharmacogénomique de l'IL28B dans les études de phase 3 de Victrelis

Le variant génétique situé à proximité du gène codant pour l'interféron-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, changement de C en T) a été déterminé comme étant un facteur prédictif important de la réponse à peginterféron alfa-2b/ribavirine. *IL28B* rs12979860 a été génotypé chez 653 des 1 048 (62 %) sujets de SPRINT-2 (non préalablement traités) et chez 259 des 394 (66 %) sujets de RESPOND-2 (en échec à un précédent traitement) [Cf. Propriétés pharmacodynamiques pour la description des études cliniques]. Les résultats de cette analyse rétrospective en sous-groupes doivent être considérés avec précaution étant donné l'échantillon réduit par rapport à la population totale et des différences entre cette sous-population et la population totale de l'étude.

L'étendue du gain apporté par le bocépévir en plus de la bithérapie chez les patients C/C est fonction de de la probabilité d'atteindre une RVP avec la bithérapie seule. Chez les patients C/C recevant la trithérapie, 89 % des naïfs de traitement avaient un ARN-VHC indétectable à S 8 et étaient éligibles pour une durée de traitement plus courte par rapport à 52 % des naïfs non C/C.

Tableau 8
Taux de Réponse Virologique Prolongée (RVP) selon le génotype *IL28B* rs12979860

Etude clinique	Génotype <i>IL28B</i> <i>rs12979860</i>	PR48* RVP, % (n/N)	Victrelis-RGT* RVP, % (n/N)	Victrelis-PR48* RVP, % (n/N)
SPRINT-2 (Sujets non préalablement traités)	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 (Sujets en échec à un traitement précédent)	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)

* Veuillez vous reporter aux descriptions des études cliniques pour chaque bras à la rubrique Propriétés pharmacodynamiques.

La question de savoir si une réponse virologique rapide durant le traitement et/ou un génotype *IL28B* peuvent permettre d'identifier de façon fiable les patients qui ne tireraient pas de bénéfice significatif (taux de RVP supérieurs ou durée de traitement raccourcie) d'un traitement par le bocéprévir en supplément de la bithérapie, est actuellement en cours d'investigation.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études avec Victrelis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une hépatite C chronique virale (Cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Absorption

Le bocéprévir a été absorbé après administration orale avec un T_{max} médian de 2 heures. L'ASC à l'état d'équilibre, C_{max} et C_{min} ont augmenté de manière moindre que proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient sensiblement à 800 mg et 1 200 mg, ce qui suggère une absorption diminuée à des doses plus élevées. L'accumulation est minime et l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint au bout d'environ 1 jour à raison d'une administration trois fois par jour.

Chez les sujets sains ayant reçu uniquement 800 mg trois fois par jour, l'exposition au bocéprévir a été caractérisée par une ASC(τ) de 6 147 ng.h/ml, C_{max} de 1 913 ng/ml, et C_{min} de 90 ng/ml. Les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les sujets sains et les sujets infectés par le VHC.

La biodisponibilité absolue de Victrelis n'a pas été étudiée.

Effets de la nourriture sur l'absorption orale

Victrelis doit être administré avec de la nourriture. La nourriture a augmenté l'exposition au bocéprévir jusqu'à 60 % à la posologie de 800 mg trois fois par jour lorsqu'il était administré avec un repas, par rapport à l'état à jeun. La biodisponibilité du bocéprévir ne dépend pas du type de repas (par ex. riche en graisses vs. pauvre en graisses) ou qu'il soit pris 5 minutes avant de manger, pendant le repas ou immédiatement après la fin du repas.

Distribution

Le bocéprévir a un volume de distribution apparent moyen (Vd/F) d'approximativement 772 l à l'état

d'équilibre. La fixation aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 75 % après une dose unique de Victrelis 800 mg. Le bocéprévir est administré sous forme d'un mélange approximativement égal de deux diastéréoisomères qui s'interconvertissent rapidement dans le plasma. A l'état d'équilibre, le ratio d'exposition pour les deux diastéréoisomères est approximativement de 2/1, le diastéréoisomère prédominant étant pharmacologiquement actif.

Biotransformation

Les études *in vitro* montrent que le bocéprévir est principalement métabolisé par la voie médiée par l'aldo-kéto-réductase (AKR) en métabolites kéto-réduits inactifs contre le VHC. Après une dose orale unique de 800 mg de ¹⁴C-bocéprévir, les métabolites circulant les plus abondants étaient un mélange diastéréoisomérique de métabolites kéto-réduits avec une exposition moyenne environ 4fois supérieure à celle du bocéprévir. Le bocéprévir subit également, dans une moindre mesure, un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4/5.

Élimination

Le bocéprévir est éliminé avec une demi-vie plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 3,4 heures. Le bocéprévir a une clairance corporelle totale moyenne (Cl/F) d'environ 161 l/h. Après une dose orale unique de 800 mg de ¹⁴C-bocéprévir, environ 79 % et 9 % de la dose sont excrétés dans les selles et les urines respectivement, approximativement 8 % et 3 % du radiocarbone administré étant éliminés sous forme de bocéprévir dans les selles et les urines. Les données indiquent que le bocéprévir est éliminé principalement par le foie.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Dans une étude sur des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique chronique stable (légère, modérée et sévère), aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée et aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) et les sujets sains. Le bocéprévir n'est pas éliminé par dialyse. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients et chez les patients présentant un degré quelconque d'insuffisance rénale.

Sexe

Dans les études de phase III, aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes.

Ethnie

L'analyse pharmacocinétique de population de Victrelis a indiqué que l'origine ethnique n'avait aucun effet apparent sur l'exposition.

Age

L'analyse pharmacocinétique de population de Victrelis a indiqué que l'âge n'avait aucun effet apparent sur l'exposition.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Dans une étude *in vitro* sur fibres de Purkinje de chien, le bocéprévir a prolongé la durée du potentiel d'action, effet d'autant plus marqué que la fréquence de stimulation était basse ; la pertinence clinique reste incertaine.

Dans les études de toxicité à doses répétées, le bocéprévir induisait une dégénérescence testiculaire chez le rat à des niveaux d'exposition systémique inférieurs à ceux mesurés chez

l'homme à la dose thérapeutique recommandée. Ceci n'était pas observé chez la souris ou le singe.

Le bocéprévir n'était pas génotoxique dans une série de tests *in vitro* ou *in vivo*, incluant un test de mutation bactérienne, un test sur lymphocytes périphériques humains et un test de micronoyau chez la souris.

Les études de cancérogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène. Cependant, une augmentation, non statistiquement significative, de l'incidence des adénomes hépatocellulaires était observée chez la souris à des expositions systémiques 5,7fois supérieures à celles mesurées chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée. Aucun carcinome ou adénome n'a été observé chez le rat. Il est considéré que les tumeurs hépatocellulaires sont dues à une induction enzymatique, et ne sont donc pas pertinentes pour l'Homme.

Le bocéprévir et/ou les produits dérivés du médicament sont excrétés dans le lait des rats femelles allaitantes. L'exposition du nourrisson allaité au bocéprévir est estimée à moins de 1% de la dose.

Chez le rat femelle, le bocéprévir a induit des effets réversibles sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce à une exposition 1,2 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose thérapeutique recommandée. Une diminution de la fertilité a également été observée chez les rats mâles, cet effet étant très probablement lié à une dégénérescence testiculaire (aucune dégénérescence testiculaire n'a été observée chez la souris ou le singe). Le bocéprévir était dépourvu de potentiel embryotoxique ou tératogène chez le rat et le lapin à doses maternotoxiques.

Les données obtenues chez les jeunes rats suggèrent que le profil pharmacocinétique du bocéprévir peut être différent du rat adulte, probablement en raison de l'immaturité de certaines voies métaboliques. Aucune donnée sur l'exposition clinique en pédiatrie n'est disponible (Cf. Posologie et mode d'administration).

INCOMPATIBILITES

Sans objet.

CONDITIONS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans

Conservation par le pharmacien

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conservation par le patient

- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à la date de péremption.
- OU
- A conserver en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant une période ne dépassant pas 3 mois, jusqu'à la date de péremption. Après cette période, le produit doit être jeté.

A conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Plaquettes thermoformées incolores en polychlorotrifluoroéthylène/PVC/aluminium contenant 4 gélules par alvéole. Chaque alvéole est fermée par un opercule pelable thermosoudé selon une configuration de 3 alvéoles par plaquette thermoformée.

Conditionnement multiple contenant 336 (4 étuis pliants de 84) gélules.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Liste I

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

AMM EU/1/11/704/001 (2011) - CIP 34009 419 467 9 0 - Prix : Conservation du prix de l'ATU de cohorte, dans l'attente de fixation du prix par les autorités.

Remboursement par la Sécurité Sociale : du fait de son précédent statut d'ATU de cohorte, Victrelis conserve son remboursement à 100% par la sécurité sociale, dans l'attente de son évaluation par la HAS.

Inscrit sur la liste de rétrocession. Agréé aux collectivités.

(Vic/mlc-1107-1)

Titulaire de l'AMM : **Merck Sharp & Dohme Ltd (Royaume-Uni)**

Exploité par : **MSD France**

34, avenue Léonard de Vinci – 92400 Courbevoie

Tél. : 01 80 46 40 40

MSD France traite des données personnelles dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé et notamment pour mener des actions de formation ou d'information, conduire des études de marché, mettre en place des collaborations scientifiques ou des actions de recherche, ainsi qu'éventuellement à des fins de conformité légale et réglementaire et de relations commerciales.

Ces données peuvent être communiquées aux sociétés du groupe Merck & Co, Inc. en France, à son bureau européen, ainsi qu'à la Maison Mère de MSD France, Merck Sharp & Dohme, Corp. (Etats-Unis d'Amérique), en particulier dans le cadre de ses activités de consolidation et de contrôle de la gestion financière des sociétés du Groupe et afin d'en assurer la conformité légale et réglementaire. A ce titre, Merck Sharp & Dohme Corp. a adhéré à la Sphère de sécurité (« Safe Harbor »), dont les principes garantissent une protection adéquate de vos données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles, Merck Sharp & Dohme Corp. s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection équivalente aux principes du Safe Harbor. Les données peuvent également être communiquées à des entreprises dans le cadre d'accords de développement ou de commercialisation, y compris dans le cadre d'opérations de rapprochement, et notamment à des ayants-droit ou repreneurs dans le cadre du transfert de certaines activités.

Conformément aux articles 38 et suivants de la loi « Informatique et Libertés », vous disposez d'un droit d'accès et de rectification quant aux données à caractère personnel vous concernant, du droit de vous opposer, pour des raisons légitimes, à ce que vos données fassent l'objet d'un traitement, ainsi que du droit de vous opposer à leur utilisation à des fins de prospection. Vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé à MSD France, 34 avenue Léonard de Vinci, 92418 Courbevoie cedex, à l'attention du Pharmacien Responsable.