

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.



INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA PARA MÉDICOS PRESCRITORES

O que é VICTRELIS e para que está indicado?

A substância ativa do VICTRELIS é boceprevir, um inibidor da protease NS3 do VHC.

Está indicado no tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (HCC), genótipo 1, em associação com peginterferão alfa e ribavirina, em doentes adultos, com doença hepática compensada, não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio.

ANEMIA, NEUTROPENIA, TROMBOCITOPENIA E PANCITOPENIA

A utilização deste medicamento apresenta risco de alterações hematológicas. Neste cartão apresenta-se informação detalhada sobre a frequência e tempo de início e sintomas clínicos relacionados em caso de anemia, neutropenia, trombocitopenia ou pancitopenia.

Para mais informações sobre a utilização de Victrelis, consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) que lhe foi entregue.

ANEMIA

Tem sido notificado desenvolvimento de anemia (definido como Hb < 10 g/dl) com a terapêutica de peginterferão alfa e ribavirina, por volta da Semana de Tratamento 4.

Anemia em Doentes Tratados com Victrelis

- A adição de Victrelis na semana de Tratamento 4 ao peginterferão + ribavirina apresenta-se associada a uma redução adicional da Hb de aproximadamente 1 g/dl na Semana de Tratamento 8, em comparação com o tratamento padrão.
- A redução média da Hb nos doentes previamente tratados foi mais elevada que nos doentes que nunca tinham sido submetidos a tratamento.
- Foi observada anemia em 49% dos doentes tratados com a associação de Victrelis com peginterferão alfa 2b e ribavirina, em comparação com 29% dos indivíduos tratados com peginterferão alfa-2b e ribavirina isolados.
- As modificações da dose de ribavirina decorrentes de anemia nos doentes tratados com a associação de Victrelis e peginterferão alfa-2b + ribavirina ocorreram com uma frequência dupla (26%) da observada nos doentes tratados com peginterferão alfa-2b + ribavirina em monoterapia (13%).

- Em ensaios clínicos, a percentagem de doentes tratados com eritropoetina nos braços com Victrelis foi igual a 43%, versus 24% dos doentes tratados com peginterferão alfa-2b + ribavirina em monoterapia. A maioria dos doentes foi tratada com eritropoetina quando os níveis de Hb foram ≥ 10 g/dl (ou $\geq 6,2$ mmol/l).
- A percentagem de doentes submetidos a transfusão sanguínea nos braços tratados com Victrelis foi igual a 3%, versus $< 1\%$ nos doentes tratados com peginterferão alfa-2b + ribavirina em monoterapia.
- As duas estratégias de gestão da anemia: redução da dose de ribavirina e utilização de agentes estimuladores da eritropoiese resultaram em eficácia comparável com taxas de resposta virológica mantida (RVM) à ST24 de 71,5% no Grupo 1 (redução da dose de ribavirina) e 70,9 % no Grupo 2 (agentes estimuladores da eritropoiese). O perfil de segurança foi comparável entre o Grupo 1 e 2 e foi consistente com o perfil de segurança conhecido para o tratamento triplo. A utilização de agentes estimulantes da eritropoiese foi associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos. No entanto, o ensaio permitiu a utilização de eritropoietina tanto no grupo de redução da dose de ribavirina como no grupo da eritropoietina, pelo que esta análise não é uma verdadeira comparação aleatorizada e não foram controlados os fatores basais.
- A redução da dose de ribavirina é a estratégia preferencial para o controlo da anemia associada ao tratamento. Se for necessária a suspensão permanente da ribavirina, o peginterferão alfa e Victrelis devem também ser suspensos.

Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Anemia

Os doentes do sexo feminino, com Hb basal baixa e idade superior a 40 anos, apresentam maior risco de desenvolver anemia, tanto nas populações sem tratamento prévio como nos doentes que apresentaram falência da terapêutica prévia. A raça negra constitui um fator de risco adicional na população com falência terapêutica prévia.

Normas Orientadoras para Tratamento da Anemia

Dever-se-ão obter hemogramas completos:

- Pré-tratamento
- Semana de Tratamento 2
- Semana de Tratamento 4
- Semana de Tratamento 8
- Semana de Tratamento 12
- Monitorização cuidadosa noutros pontos temporais de avaliação, quando clinicamente adequado.

Se a Hb é < 10 g/dl, recomenda-se proceder a uma redução da dosagem ou a uma interrupção do tratamento com ribavirina. Se a Hb é $< 8,5$ g/dl, recomenda-se proceder à interrupção do tratamento com ribavirina.

No Quadro 1 indicam-se normas orientadoras para a modificação, em caso de anemia, da dosagem dos medicamentos contendo ribavirina.

Quadro 1. Normas Orientadoras da Modificação da Dosagem de ribavirina no Tratamento da Anemia Decorrente da Terapêutica

	Valores Laboratoriais de Hemoglobina	
	< 10 g/dl (ou < 6,2 mmol/l)	<8,5 g/dl (ou < 5,3 mmol/l)
Doentes sem Patologia Cardíaca	Reduzir apenas a dose de ribavirina até 600 mg/dia*	Interromper a terapêutica com ribavirina [§] Victrelis não pode ser administrado sem peginterferão alfa e ribavirina.
Doentes com História de Patologia Cardíaca Estável	Reduzir apenas a dose de ribavirina até 600 mg/dia* quando os valores de Hb tenham diminuído mais que 2 g/dl em qualquer período de 4 semanas durante o tratamento (redução permanente da dose)	Interromper a terapêutica com ribavirina [§] quando os valores de Hb sejam < 12 g/dl apesar da administração de dose reduzida durante 4 semanas Victrelis não pode ser administrado sem peginterferão alfa e ribavirina.

* Nos doentes adultos, a 1ª redução da dose de ribavirina é de 200 mg/dia (exceto nos doentes tratados com 1400 mg, cuja redução da dose deverá ser de 400 mg/dia). Em caso de necessidade, a 2ª redução da dose de ribavirina é de 200 mg/dia adicionais. Os doentes cuja dose de ribavirina for reduzida para 600 mg por dia serão tratados com uma cápsula de 200 mg de manhã e duas cápsulas de 200 mg à noite.

§ Caso se observe uma inversão das alterações, o tratamento com ribavirina poderá ser reiniciado com uma dose de 600 mg por dia e, posteriormente, aumentado para 800 mg por dia, segundo o critério do médico responsável pelo tratamento. Não se recomenda um retorno à posologia original.

Consultar o RCM da ribavirina para informações sobre a redução da dose e/ou interrupção ou suspensão da ribavirina. Se for necessária a suspensão permanente da ribavirina, o peginterferão alfa e Victrelis devem também ser suspensos.

Não se recomenda reduzir a dose de Victrelis para tratamento da anemia.

Os doentes deverão ser informados sobre a ocorrência de anemia, sobre as opções terapêuticas disponíveis e sobre os sintomas de anemia que possam eventualmente apresentar, nomeadamente fadiga, tonturas, dispneia, dispneia de esforço e síncope. Os doentes devem informar o Profissional dos Serviços de Saúde responsável caso apresentem qualquer destes efeitos.

NEUTROPENIA

A incidência de neutropenia em doentes com hepatite C tratados varia entre 13% e 45%.

Neutropenia em Doentes Tratados com Victrelis

- Nos ensaios clínicos realizados, a adição de Victrelis a peginterferão alfa-2b e ribavirina produziu incidências mais elevadas de neutropenia (23% dos doentes) quando comparada com a administração de peginterferão alfa-2b e ribavirina em monoterapia (18% dos doentes).
- A percentagem de doentes com neutropenia de Graus 3-4 (contagens de neutrófilos < 0,75 x 10⁹/l) foi mais elevada nos doentes tratados com Victrelis (29%) que nos doentes tratados com placebo (17%) em associação com peginterferão alfa-2b e ribavirina.
- 7% dos doentes tratados com a associação de Victrelis com peginterferão alfa-2b e ribavirina apresentaram contagens de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l (neutropenia de Grau 4), comparativamente com 4% dos doentes tratados apenas com peginterferão alfa-2b e ribavirina.

- A frequência de infecções graves ou potencialmente fatais nos braços de tratamento com Victrelis tende a ser superior à observada nos controlos.
- Quando comparada com a associação de Victrelis e peginterferão alfa-2b + ribavirina, a associação de Victrelis e peginterferão alfa-2a + ribavirina apresentou-se associada a uma taxa superior de neutropenia (incluindo neutropenia de grau 4) e uma taxa mais elevada de infecções.

Normas Orientadoras para Tratamento da Neutropenia

Dever-se-ão obter hemogramas completos:

- Pré-tratamento
- Semana de Tratamento 2
- Semana de Tratamento 4
- Semana de Tratamento 8
- Semana de Tratamento 12
- Monitorização cuidadosa noutros pontos temporais de avaliação, quando clinicamente adequado.

É fortemente aconselhado a realização de uma rápida avaliação e tratamento de eventuais infecções. A diminuição na contagem de neutrófilos pode requerer a redução de dose de peginterferão alfa ou suspensão do tratamento. Se for necessária a suspensão permanente de peginterferão alfa, a ribavirina e Victrelis devem também ser suspensos.

No Quadro 2 incluem-se as normas orientadoras para a modificação da posologia de peginterferão alfa, com base nos valores laboratoriais de neutrófilos.

Quadro 2. Normas Orientadoras de Modificação da Posologia de Peginterferão-alfa (neutrófilos)

	Valores Laboratoriais de Neutrófilos	
	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Peginterferão alfa-2a	Recomenda-se uma redução da dose [§]	O tratamento deverá ser suspenso até que os valores laboratoriais de neutrófilos retornem a > 1 x 10 ⁹ /l. * Victrelis não pode ser administrado sem peginterferão alfa e ribavirina.
Peginterferão alfa-2b		

§ A primeira redução da dose de peginterferão alfa-2b será para 1 µg/kg/semana. Em caso de necessidade, a segunda redução da dose de peginterferão alfa-2b será para 0,5 µg/kg/semana.

* A terapêutica com peginterferão alfa-2a deverá ser inicialmente reinstituída numa dose de 90 microgramas, procedendo-se à monitorização da contagem de neutrófilos.

Consultar o RCM de peginterferão alfa para informações adicionais sobre como reduzir a dose e/ou interromper o tratamento com peginterferão alfa.

TROMBOCITOPENIA

Tem sido notificada uma associação entre a hepatite C crónica e a trombocitopenia, com uma incidência de 8,1% - 15,3%.

Trombocitopenia em Doentes Tratados com Victrelis

- As contagens de plaquetas registaram uma diminuição nos doentes dos braços contendo Victrelis (3%), quando comparadas com as observadas nos doentes tratados com monoterapia de peginterferão alfa-2b e ribavirina (1%).
- As alterações, relativamente aos valores basais, nas contagens mais baixas pós-basais de plaquetas foram mais acentuadas nos braços de Victrelis/peginterferão e ribavirina que no braço de controlo com peginterferão e ribavirina; as contagens médias de plaquetas permaneceram, contudo, muito acima do valor de $100 \times 10^9/l$. Após interrupção do tratamento com os medicamentos em estudo, as contagens de plaquetas retornaram a valores próximos dos valores basais no final do período de seguimento.
- Em ambos os ramos de tratamento, os doentes com cirrose encontravam-se em maior risco de trombocitopenia de Grau 3-4 que os doentes não-cirróticos.
- Registou-se uma notificação de trombocitopenia potencialmente fatal relacionada com o tratamento, ocorrida no braço dos doentes sem tratamento prévio submetidos à terapêutica de Victrelis/peginterferão alfa-2b e ribavirina.

Normas Orientadoras para Tratamento da Trombocitopenia

Dever-se-ão obter hemogramas completos, procedendo-se à monitorização das plaquetas:

- Antes de iniciar o tratamento e,
- Semana de Tratamento 2
- Semana de Tratamento 4
- Semana de Tratamento 8
- Semana de Tratamento 12
- Proceder a monitorizações cuidadosas noutros pontos temporais de avaliação, conforme se considere clinicamente apropriado.

No Quadro 3 incluem-se as normas orientadoras para a modificação da posologia de peginterferão alfa com base nos valores laboratoriais de plaquetas.

Quadro 3. Normas Orientadoras de Modificação da Posologia de Peginterferão-alfa (plaquetas)

	Valores Laboratoriais de Plaquetas	
	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l
Peginterferão alfa-2a	Recomenda-se uma redução da dose ^{§*}	O tratamento deverá ser suspenso VICTRELIS não pode ser administrado sem peginterferão alfa e ribavirina.
Peginterferão alfa-2b		

[§] A 1ª redução da dose de peginterferão-alfa 2-b deverá ser para 1 µg/kg/semana. Em caso de necessidade, a segunda redução da dose de peginterferão-alfa 2-b será para 0,5 µg/kg/semana.

* Recomenda-se uma redução da dose para 90 microgramas se a contagem de plaquetas < 50 x 10⁹/l. Recomenda-se interromper a terapêutica caso a contagem de plaquetas diminua para níveis < 25 x 10⁹/l.

Consultar o RCM de peginterferão alfa para informações adicionais sobre como reduzir a dose e/ou interromper o tratamento com peginterferão alfa.

PANCITOPENIA

Foram notificados casos de pancitopenia em doentes a receber Victrelis em associação com peginterferão alfa e ribavirina. Deve obter-se o hemograma completo (com contagem diferencial dos glóbulos brancos) antes do tratamento e nas:

- Semana de Tratamento 2
- Semana de Tratamento 4
- Semana de Tratamento 8
- Semana de Tratamento 12
- Proceder a monitorizações cuidadosas noutros pontos temporais de avaliação, conforme se considere clinicamente apropriado.

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.
Para mais informações deverá consultar o RCM e FI em anexo, contactar diretamente o titular da AIM ou o seu representante local.



www.msd.pt www.univadis.pt

Telefone: 214465700

Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2770-192 Paço de Arcos. NIPC 500 191 360.

Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. INFC-1109857-0001

Versão: 02

Data: 02 junho 2014

Página 7 de 7