

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **VICTRELIS[®]**

bocéprévir

capsules à 200 mg

Inhibiteur de la protéase (IP) du virus de l'hépatite C (VHC)

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de préparation :
le 27 mai 2015

Numéro de la demande : 181892

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	34
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ÉTUDES CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	51
MICROBIOLOGIE.....	63
TOXICOLOGIE	67
RÉFÉRENCES	70
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	71

VICTRELIS®

bocéprévir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique ^a
Orale	Capsules / 200 mg	Lactose monohydraté

a : Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VICTRELIS® (bocéprévir (BOC)) est indiqué pour : le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC), en association avec l'interféron alpha péguylé (IFN α péguylé) et la ribavirine (RBV), chez les adultes (18 ans et plus) atteints d'une hépatopathie compensée, y compris une cirrhose, qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Le traitement avec VICTRELIS® doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte des aspects suivants :

- VICTRELIS® ne doit pas être administré en monothérapie, mais uniquement en association avec l'IFN α péguylé/RBV.
- L'efficacité de VICTRELIS® n'a pas été évaluée chez les patients ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement incluant VICTRELIS® ou d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (VHC).
- Les patients démontrant une faible réponse à l'interféron traités au moyen de VICTRELIS® en association avec PEGETRON® (interféron alfa-2b péguylé/RBV) présentaient un taux plus faible de réponse virologique soutenue (RVS) et un taux plus élevé de substitutions associées à une résistance en cas d'échec du traitement, comparativement aux patients ayant montré une meilleure réponse à PEGETRON® (voir **ÉTUDES CLINIQUES** et **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques réalisées avec VICTRELIS[®] ne comptaient qu'un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus. Avant de prescrire VICTRELIS[®] chez les personnes âgées, il faut tenir compte du ralentissement des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

CONTRE-INDICATIONS

VICTRELIS[®], en association avec l'IFN α péguylé/RBV (pour de plus amples renseignements, consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine), est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au bocéprévir (BOC) ou à l'un des ingrédients du produit (y compris la capsule). Voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients;
- chez les patients atteints d'hépatite auto-immune;
- chez les patients qui présentent une décompensation hépatique (score de Child-Pugh > 6 [classes B et C]);
- chez les femmes enceintes ou chez les hommes dont la partenaire est enceinte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- conjointement avec des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger (indice thérapeutique étroit); le tableau 1 présente une liste de ces médicaments (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**);
- conjointement avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 et qui sont susceptibles d'entraîner une diminution considérable des concentrations plasmatiques du bocéprévir, et donc de son efficacité. Le tableau 1 présente une liste de ces médicaments (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Tableau 1 – Médicaments contre-indiqués avec le bocéprévir

Classe thérapeutique/Nom du médicament	Répercussions cliniques
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine	Peuvent accroître le risque d'effets indésirables reliés aux inhibiteurs des récepteurs alpha-1 adrénergiques, tels une hypotension et un priapisme.
Antiarythmiques amiodarone, propafénone, quinidine	Peuvent provoquer des effets indésirables graves ou mettant la vie du patient en danger.
Anticonvulsivants carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	Peuvent causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS®.
Antimycobactériens rifampine	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS®.
Dérivés de l'ergot dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Peuvent causer un ergotisme aigu caractérisé par un angiospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.
Régulateurs de la motilité gastro-intestinale cisapride ^a	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
Herbes médicinales millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS®.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase lovastatine, simvastatine	Peuvent causer une myopathie, incluant une rhabdomyolyse.
Neuroleptiques pimozide	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
Contraceptifs oraux drospirénone	Peut provoquer une hyperkaliémie.
Inhibiteurs de la PDE-5 sildénafil ou tadalafil lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de l'HAP	Peuvent accroître le risque d'effets indésirables reliés aux inhibiteurs de la PDE-5, tels les troubles visuels, l'hypotension, le priapisme et la syncope.
Antihistaminiques de deuxième génération astémizole ^a , terfénadine ^a	Peuvent provoquer des arythmies cardiaques.
Sédatifs/Hypnotiques midazolam (administration orale), triazolam (administration orale)	Peuvent provoquer une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.

HAP = hypertension artérielle pulmonaire

a : Veuillez noter que le cisapride, l'astémizole et la terfénadine ne sont plus offerts sur le marché canadien.

Veillez consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha pégyulé/ribavirine avant de commencer le traitement avec VICTRELIS®.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine

Les effets de VICTRELIS®, en association avec l'IFN α pégyulé/RBV, sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Cependant, certains des effets indésirables rapportés peuvent altérer, chez certains patients, la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Il faut informer les patients des effets suivants rapportés : fatigue, étourdissements, syncope, fluctuations de la tension artérielle et vision brouillée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**).

Fonction hématologique

Anémie

Des cas d'anémie ont été rapportés avec l'administration conjointe de l'IFN α péguylé/RBV. L'ajout de VICTRELIS[®] à un traitement au moyen de PEGETRON[®] est associé à une diminution additionnelle des concentrations d'hémoglobine sérique (environ 10 g/L) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Dans le cadre d'une étude prospective, contrôlée et à répartition aléatoire visant à évaluer la prise en charge de l'anémie, il a été démontré qu'une réduction de la dose de ribavirine était comparable à l'administration d'érythropoïétine pour la prise en charge de l'anémie, les taux de RVS étant similaires, peu importe la stratégie utilisée pour la prise en charge de l'anémie. Dans cette étude, l'emploi d'érythropoïétine a été associé à un risque **accru** d'événements thromboemboliques, y compris d'embolie pulmonaire, d'infarctus aigu du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde, comparativement à une réduction de la dose de ribavirine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie**). Dans le cadre d'études cliniques, l'intervalle médian entre l'instauration du traitement et la baisse de l'hémoglobine sous la valeur de 100 g/L chez les sujets recevant VICTRELIS[®] en association avec l'IFN α -2b péguylé/RBV (71 jours; plage : 15 à 337 jours) était semblable à celle observée chez les sujets recevant l'IFN α 2b péguylé/RBV (71 jours; plage : 8 à 337 jours).

La réduction de la dose de ribavirine est la stratégie recommandée pour la prise en charge initiale d'une anémie liée au traitement. Si l'interruption permanente du traitement avec la ribavirine est nécessaire, le traitement avec l'interféron alpha péguylé et VICTRELIS[®] doit également être interrompu.

Consulter la monographie de l'interféron alpha péguylé/ribavirine pour connaître les énoncés relatifs à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement.

Neutropénie

La neutropénie est un effet indésirable connu de l'interféron. Dans des études de phase 2 et de phase 3, le pourcentage de patients présentant un nombre de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ était plus élevé dans le groupe recevant VICTRELIS[®] (7 %), comparativement aux patients recevant uniquement PEGETRON[®] (4 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques, Neutrophiles et plaquettes**). Dans les principales études cliniques, trois patients ont souffert d'infections graves (2) ou potentiellement fatales (1) au cours des 14 jours d'une neutropénie de grade 3 ou 4, et deux patients ont présenté une neutropénie menaçant le pronostic vital lors d'un traitement associant VICTRELIS[®] et PEGETRON[®].

Utilisation concomitante avec l'interféron alfa-2a péguylé (IFN α -2a péguylé)/RBV ou avec l'IFN α -2b péguylé/RBV

Dans une comparaison entre deux études, l'administration conjointe de VICTRELIS[®] et de l'IFN α -2a péguylé/RBV a été associée à un taux plus élevé de neutropénie de grades 3 et 4 et à une fréquence légèrement plus élevée des infections graves, mais non des infections en général,

comparativement au traitement associant VICTRELIS[®] et l'IFN α -2b péguylé/RBV (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Une diminution du nombre de neutrophiles peut exiger une réduction de la dose d'interféron alpha péguylé ou l'interruption du traitement. Si l'interruption permanente du traitement avec l'interféron alpha péguylé est nécessaire, le traitement avec la ribavirine et VICTRELIS[®] doit également être interrompu. Consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé/ribavirine pour connaître les énoncés relatifs à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement.

Autres réactions hématologiques

Des cas de pancytopenie ont été rapportés chez des patients recevant VICTRELIS[®] en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine après la commercialisation du médicament. Une formule sanguine complète (avec formule leucocytaire différentielle) doit être réalisée avant le traitement et aux semaines 2, 4, 8 et 12, et faire l'objet d'une surveillance étroite à d'autres moments lorsque cela est cliniquement justifié. Si l'interruption permanente du traitement avec la ribavirine est nécessaire, le traitement avec l'interféron alpha péguylé et VICTRELIS[®] doit également être interrompu.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS[®], en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une cirrhose décompensée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Dans des études d'observation publiées menées auprès de patients présentant une cirrhose compensée traités avec VICTRELIS[®] en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, un nombre de plaquettes inférieur à 100 000/mm³ et un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/L constituaient des caractéristiques initiales permettant de prévoir un décès ou des complications graves (infection sévère ou décompensation hépatique) pendant le traitement.

Les risques et les bienfaits potentiels de VICTRELIS[®], en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, doivent être évalués avec soin avant d'amorcer le traitement chez les patients présentant une cirrhose compensée qui, au départ, présentent un nombre de plaquettes inférieur à 100 000/mm³ et un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/L. En cas de traitement, une surveillance étroite des signes d'infection ou d'aggravation de la fonction hépatique est nécessaire.

Système immunitaire

Des réactions graves et aiguës d'hypersensibilité (p. ex., de l'urticaire, un œdème angioneurotique) ont été observées pendant le traitement associant VICTRELIS[®], l'interféron alpha péguylé et la ribavirine. Si de telles réactions surviennent, il faut cesser l'administration du traitement d'association et instaurer immédiatement le traitement médical approprié (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Sensibilité/résistance

Inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C en monothérapie

D'après les résultats des études cliniques, VICTRELIS[®] ne doit pas être utilisé en monothérapie en raison du risque élevé de résistance accrue observée en l'absence d'un traitement d'association contre le VHC (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance**).

On ignore quel sera l'effet de VICTRELIS[®] sur l'activité des inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC qui seront administrés par la suite, y compris un nouveau traitement au moyen de VICTRELIS[®].

Fonction sexuelle/reproduction

Effets sur la fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de VICTRELIS[®] sur la fertilité chez l'humain. D'après les données sur la pharmacodynamie/toxicologie chez le rat, le bocéprévir et ses métabolites exercent des effets réversibles (chez les rates) et partiellement réversibles (chez les rats) sur la fertilité (voir **TOXICOLOGIE**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Étant donné que VICTRELIS[®] doit être administré en association avec l'IFN α pégyulé/RBV, les **CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE** qui valent pour ces médicaments s'appliquent également au traitement d'association. Les effets tératogènes et embryocides importants de la ribavirine ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à ce médicament et il a été démontré que les interférons avaient des effets abortifs chez les animaux. Pour obtenir plus de détails, consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine.

Compte tenu de ces risques, VICTRELIS[®] ne doit pas être employé conjointement avec l'IFN α pégyulé/RBV par des femmes enceintes ou des hommes dont la partenaire est enceinte. Il faut prendre toutes les mesures qui s'imposent pour éviter une grossesse chez les femmes en âge de procréer et les partenaires féminines d'hommes traités au moyen de cette association – et ce, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de tout traitement. Dans le cas des patientes, le traitement d'association ne doit être amorcé que lorsqu'elles ont eu un résultat négatif au test de grossesse effectué immédiatement avant le début du traitement ainsi qu'aux tests de grossesse mensuels pendant le traitement et au cours des 6 mois suivant la fin de tout traitement.

Les contraceptifs hormonaux par voie générale pourraient ne pas être aussi efficaces chez les femmes qui reçoivent un traitement au moyen de VICTRELIS[®] (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). Par conséquent, chez les femmes à qui l'on administre VICTRELIS[®] conjointement avec l'IFN α pégyulé/RBV, deux autres méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées, incluant les dispositifs intra-utérins et d'autres méthodes de barrière.

Aucune étude sur VICTRELIS[®] n'a été réalisée chez des femmes enceintes.

Aucun effet sur le développement foetal n'a été observé chez les rats et les lapins à des expositions au bocéprévir (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps) environ 11,8 et 2,0 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez l'humain à la dose recommandée de 800 mg, trois fois par jour. Il a été démontré que, chez l'animal, le bocéprévir peut traverser le placenta et atteindre le sang et les tissus foetaux (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent

La décision de cesser l'allaitement ou le traitement au moyen de VICTRELIS[®] doit être prise en tenant compte des effets indésirables potentiels pour le nourrisson allaité et des bienfaits du traitement pour la mère.

D'après les données sur la pharmacodynamie/toxicologie chez les animaux, le bocéprévir et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir **TOXICOLOGIE**). Par conséquent, l'existence d'un risque chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est pas exclue.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VICTRELIS[®] chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données des études cliniques sur VICTRELIS[®] recueillies chez les patients de 65 ans et plus sont limitées et, par conséquent, ne permettent pas d'établir si la réponse au traitement varie entre ces patients et ceux plus jeunes. En général, il faut tenir compte d'un ralentissement potentiel des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies ou de traitements concomitants, chez les personnes âgées (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS[®] en monothérapie ou en association avec l'IFN α pégyulé/RBV pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients présentant une co-infection par le VIH et par le VHC. Pour connaître les données concernant les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux chez les sujets en santé, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacocinétique**, **Interactions médicament-médicament**.

Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS[®] en monothérapie ou en association avec l'IFN α pégyulé/RBV pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients présentant une co-infection par le VHB et le VHC.

Patients ayant subi une greffe d'organes

L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS[®] en monothérapie ou en association avec l'IFN α pégyulé/RBV pour le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC n'ont pas été établies chez les patients ayant subi une greffe du foie ou d'un autre organe. Pour connaître les données concernant les interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacocinétique**, **Interactions médicament-médicament**.

Surveillance et analyses de laboratoire

Pour connaître les recommandations relatives aux épreuves de laboratoire initiales, pendant le traitement et après le traitement, y compris les analyses hématologiques et biochimiques (notamment, les tests de la fonction hépatique) et les tests de grossesse, veuillez vous reporter aux monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine.

Les taux d'ARN du VHC doivent être évalués aux semaines 8, 12 et 24, à la fin du traitement, au cours du suivi et à d'autres points d'évaluation si cela est indiqué sur le plan clinique. Chez les patients n'ayant jamais été traités qui ne présentent pas de cirrhose, il est recommandé d'évaluer les taux d'ARN du VHC à la semaine 4 afin de déterminer la réponse à l'interféron. Le recours à une méthode de transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) en temps réel, particulièrement sensible, est recommandé pour effectuer la surveillance durant le traitement. La limite inférieure de quantification des taux d'ARN du VHC doit être égale ou inférieure à 25 UI/mL et le seuil de détection des taux d'ARN du VHC, d'environ 10 à 15 UI/mL. Afin de pouvoir évaluer les jalons du traitement axé sur la réponse, un résultat confirmant un taux d'ARN du VHC « détectable, mais inférieur au seuil de quantification » ne doit pas être considéré comme un taux d'ARN du VHC « indétectable ». Dans les études cliniques de base de phase 3, le taux plasmatique d'ARN du VHC a été mesuré au moyen du test Roche COBAS* TaqMan*, dont la limite inférieure de détection est de 9,3 UI/mL et la limite inférieure de quantification est de 25 UI/mL.

Une formule sanguine complète (avec formule leucocytaire différentielle) doit être réalisée avant le traitement, aux semaines 2, 4, 8 et 12, et faire l'objet d'une surveillance étroite à d'autres moments lorsque cela est cliniquement justifié. Si la concentration d'hémoglobine sérique est inférieure à 100 g/L, il peut être nécessaire de diminuer la dose de ribavirine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Anémie**). Une diminution du nombre des neutrophiles peut nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement au moyen de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**). Si l'interruption permanente du traitement avec l'interféron alpha péguylé ou avec la ribavirine est nécessaire, le traitement avec VICTRELIS[®], en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, doit également être interrompu.

Consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour connaître les énoncés relatifs à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves, ou importants, suivants reliés au médicament sont abordés plus en détail dans une autre section de la monographie : Anémie et neutropénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient similaires dans tous les groupes d'étude. Dans les études cliniques, les effets indésirables le plus souvent rapportés (fréquence > 35 %) et considérés par les investigateurs comme reliés à l'administration conjointe de VICTRELIS® et de PEGETRON® chez les adultes étaient les suivants : fatigue, anémie, nausées, céphalées et dysgueusie.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

L'innocuité d'un traitement d'association composé de VICTRELIS® à 800 mg trois fois par jour et de PEGETRON® a été évaluée chez 2 095 patients atteints d'une infection chronique par le VHC dans une étude de phase 2 menée au su et deux études de phase 3 menées à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo. Dans le cadre de l'étude de phase 2 SPRINT-1 (P03523), on a évalué l'administration de VICTRELIS® en association avec PEGETRON® avec ou sans période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON®, comparativement à PEGETRON® administré seul, chez des patients n'ayant jamais été traités. Dans les études de phase 3 SPRINT-2 (P05216 – patients n'ayant jamais été traités) et RESPOND-2 (P05101 – patients ayant déjà connu un échec thérapeutique), on a évalué l'administration conjointe de VICTRELIS® à 800 mg trois fois par jour et PEGETRON®, avec une période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON® seul comparativement à PEGETRON® en monothérapie (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). La population évaluée, dont l'âge moyen était de 49 ans (2 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans), était composée de 61 % d'hommes, de 82 % de patients de race blanche et de 15 % de patients de race noire; 7 % de la population présentait une cirrhose (selon l'histologie hépatique). Dans les trois études regroupées, l'exposition médiane était de 201 jours chez les patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON®, et de 198 jours chez ceux ayant reçu PEGETRON® en monothérapie.

Durant la période thérapeutique préliminaire de quatre semaines avec PEGETRON® seul, 2 % (28/1 263) des patients du groupe recevant VICTRELIS® ont présenté des effets indésirables ayant conduit à l'abandon du traitement. Durant toute la durée du traitement, la proportion de patients qui ont dû abandonner le traitement en raison d'effets indésirables était de 13 % chez les patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON®, et de 12 % chez ceux ayant reçu PEGETRON® en monothérapie. Les événements ayant nécessité l'abandon du traitement étaient comparables à ceux observés dans des études antérieures avec PEGETRON®. Seules l'anémie et la fatigue ont été rapportées comme des événements ayant nécessité l'abandon du traitement chez plus de 1 % des patients de tous les groupes.

Des effets indésirables ayant nécessité la modification de la dose de l'un ou l'autre médicament (principalement PEGETRON®) sont survenus chez 39 % des patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON®, comparativement à 24 % des patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie. L'anémie constituait la raison la plus fréquente d'une réduction

de la dose, et elle est survenue plus souvent chez les patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON® que chez ceux ayant reçu PEGETRON® seul.

Les effets indésirables ont été considérés par les investigateurs comme étant reliés à l'administration conjointe de VICTRELIS® et de PEGETRON®. Le tableau 2 présente les effets indésirables (par classe de système-organe) survenus à une fréquence $\geq 4\%$ chez les patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON®, et supérieure à celle observée chez les patients recevant PEGETRON® en monothérapie, dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement survenus à une fréquence $\geq 4\%$ chez les patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON® et supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON® en monothérapie^{a,b}

Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté des effets indésirables		Patients ayant rapporté des effets indésirables	
Classification par système-organe	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN α -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN α -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
Exposition médiane (jours)	197	216	253	104
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Anémie	50	30	45	20
Leucopénie	9	8	5	1
Neutropénie	25	19	14	10
Thrombopénie	4	1	3	0
Troubles oculaires				
Vision brouillée	7	5	2	1
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale	5	4	3	9
Douleur dans le haut de l'abdomen	7	7	6	3
Constipation	6	5	8	5
Diarrhée	23	19	23	15
Sécheresse buccale	10	9	14	9
Dysgueusie	35	16	44	11
Dyspepsie	7	7	6	5
Reflux gastro-œsophagien	5	2	5	0
Nausées	45	40	41	38
Stomatite	4	3	4	3
Vomissements	19	12	13	8
Troubles généraux et réactions au site d'administration				
Asthénie	15	18	21	16
Frissons	33	29	33	30
Fatigue	58	58	55	50
Douleur	10	8	7	4
Pyrexie	32	32	28	21
Investigations				
Perte de poids	11	12	11	9
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	25	24	25	16
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	18	17	21	14

Effet indésirable	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté des effets indésirables		Patients ayant rapporté des effets indésirables	
Classification par système-organe	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN α -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN α -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
Douleur dorsale	6	6	6	4
Spasmes musculaires	3	3	4	3
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	18	14	16	10
Céphalées	45	42	40	48
Trouble de la mémoire	4	5	5	4
Paresthésie	4	2	3	1
Troubles psychiatriques				
Anxiété	13	12	12	6
Dépression	23	22	16	15
Insomnie	33	33	29	20
Irritabilité	22	23	21	13
Altération de l'humeur	4	3	2	3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	18	22	23	16
Dyspnée	27	23	33	21
Épistaxis	3	2	5	3
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	27	27	22	16
Sécheresse de la peau	17	18	22	8
Prurit	24	25	21	18
Éruption cutanée	18	20	16	5
Éruption maculo-papuleuse	4	3	3	0
Éruption papuleuse	5	3	1	0

BOC = bocéprévir; IFN α -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine

a : Comme VICTRELIS[®] est prescrit avec l'IFN α péguylé/RBV, veuillez vous reporter aux monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour de plus amples renseignements.

b : Les réactions au point d'injection n'ont pas été incluses puisque VICTRELIS[®] est administré par voie orale.

Effets indésirables graves

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 11 % des patients ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] et chez 8 % de ceux ayant reçu PEGETRON[®].

Dans ces études cliniques, huit décès sont survenus pendant le traitement ou la période de suivi. Quatre décès ont été observés chez les patients ayant reçu PEGETRON[®] en monothérapie (4/547, 1 %), et quatre autres décès chez ceux ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] (4/1 548, < 1 %).

Anémie

Chez les patients n'ayant jamais été traités, une anémie a été observée chez 50 % de ceux ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®], comparativement à 30 % de ceux ayant reçu PEGETRON[®] en monothérapie. Chez les patients ayant déjà été traités, une anémie a aussi été observée chez 45 % de ceux ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®],

comparativement à 20 % de ceux ayant reçu PEGETRON[®] en monothérapie (voir le tableau 2). En recourant aux interventions pour corriger l'anémie dans les études cliniques, une diminution additionnelle moyenne d'environ 10 g/L de la concentration d'hémoglobine a été observée avec l'ajout de VICTRELIS[®] à PEGETRON[®]. La réduction moyenne des concentrations d'hémoglobine, par rapport aux valeurs initiales, était plus importante chez les patients ayant déjà été traités, comparativement à ceux qui ne l'avaient jamais été.

Les modifications de la dose (habituellement de PEGETRON[®]) attribuables à l'anémie/anémie hémolytique étaient deux fois plus fréquentes chez les patients traités avec VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] (26 %), comparativement à ceux recevant PEGETRON[®] en monothérapie (13 %). La proportion de patients qui ont arrêté de prendre le médicament à l'étude en raison d'une anémie était faible (1 % dans les deux groupes). Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion pour la prise en charge de l'anémie était de 3 % dans les groupes recevant un traitement comportant VICTRELIS[®], comparativement à moins de 1 % chez les patients traités avec PEGETRON[®] en monothérapie. Bien que les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ne soient pas approuvés pour la prise en charge de l'anémie en tant qu'effet indésirable associé au traitement de l'hépatite C chronique, leur emploi était autorisé pour le traitement de l'anémie, à la discrétion de l'investigateur, avec réduction ou non de la dose de ribavirine, dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Le pourcentage de patients traités avec de l'érythropoïétine était de 43 % dans le groupe recevant un traitement comportant VICTRELIS[®], comparativement à 24 % chez les patients traités avec PEGETRON[®].

Une étude portant sur la prise en charge de l'anémie et réalisée chez des patients qui n'avaient jamais été traités a confirmé qu'une réduction de la dose de ribavirine est la stratégie recommandée pour la prise en charge initiale d'une anémie liée au traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique**).

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (> 1 % à < 4 %)

Les effets indésirables rapportés chez 1 % ou plus, mais moins de 4 %, des patients ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu PEGETRON[®], dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2, sont énumérés ci-dessous. Le taux des effets indésirables chez les patients n'ayant jamais été traités et ceux ayant déjà connu un échec thérapeutique après avoir reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] figure entre parenthèses après chaque réaction.

Troubles cardiaques : Tachycardie (1 %, 1 %).

Troubles auriculaires et labyrinthiques : Acouphène (3 %, 2 %).

Troubles endocriniens : Hypothyroïdie (3 %, 2 %).

Troubles oculaires : Exsudat rétinien (1 %, 1 %) et déficience visuelle (2 %, 1 %).

Troubles gastro-intestinaux : Malaise abdominal (3 %, 2 %), distension abdominale (1 %, 2 %), malaise ano-rectal (1 %, 1 %), stomatite aphteuse (3 %, 2 %), chéilite (2 %, 1 %), flatulences (2 %, 2 %), gingivite (< 1 %, 2 %), glossodynie (2 %, 2 %), hémorroïdes (2 %, 1 %), ulcères buccaux (2 %, 2 %), douleur buccale (2 %, 1 %), ulcères de la langue (1 %, 2 %) et troubles dentaires (1 %, 3 %).

Troubles généraux et au site d'administration : Douleur thoracique (2 %, 1 %), sensation de variation de la température corporelle (< 1 %, 1 %), malaise (2 %, 2 %) et sécheresse des muqueuses (1 %, 2 %).

Infections et infestations : Cellulite (1 %, 1 %), herpès simplex (2 %, 2 %), grippe (1 %, 1 %), infection fongique buccale (2 %, 3 %), sinusite (2 %, 1 %) et infection urinaire (1 %, 1 %).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation (1 %, 1 %) et hypertriglycémie (1 %, 1 %).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Douleur au cou (1 %, 2 %).

Troubles du système nerveux : Amnésie (1 %, < 1 %), hypoesthésie (2 %, 1 %), parosmie (1 %, 3 %) et syncope (1 %, 2 %).

Troubles psychiatriques : Labilité affective (3 %, 2 %), agressivité (1 %, 1 %), colère (1 %, 2 %), état confusionnel (1 %, < 1 %), trouble de la libido (2 %, 2 %) et pensées suicidaires (1 %, 1 %).

Troubles rénaux et urinaires : Pollakiurie (2 %, 1 %).

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Dysfonction érectile (1 %, 1 %).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Gorge sèche (1 %, 1 %), douleur oropharyngée (3 %, 2 %), congestion des voies respiratoires (1 %, 2 %), congestion des sinus (1 %, 3 %) et respiration sifflante (1 %, 1 %).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Dermatite (2 %, 3 %), eczéma (3 %, 2 %), œdème périphérique (2 %, 2 %), érythème (2 %, 3 %), éruption érythémateuse (3 %, 1 %) et lésions cutanées (1 %, 1 %).

Troubles vasculaires : Hypotension (1 %, 2 %).

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables rapportés chez moins de 1 % des patients ayant reçu VICTRELIS® en association avec PEGETRON® et à une fréquence supérieure à celle observée chez ceux ayant reçu PEGETRON® dans les études SPRINT-1, SPRINT-2 et RESPOND-2 sont énumérés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Diathèse hémorragique, hémolyse, lymphadénopathie et lymphopénie.

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde aigu, arythmie, fibrillation auriculaire, trouble cardiovasculaire, maladie coronarienne, palpitations, épanchement péricardique et péricardite.

Troubles auditifs et labyrinthiques : Surdité, malaise auriculaire et d ficiency auditive.

Troubles endocriniens : Goitre.

Troubles oculaires : Sensation anormale dans l' il, hémorrhagie conjonctivale, conjonctivite, douleur oculaire, prurit oculaire, œdème oculaire, œdème de la paup re, larmolement accru, hyperémie oculaire, œdème papillaire, photophobie, ischémie rétinienne et rétinopathie.

Troubles gastro-intestinaux : Prurit anal, colite, sécheresse des lèvres, dysphagie, décoloration des selles, défécation fréquente, gastrite, saignement gingival, douleur gingivale, glossite, douleur dans le bas de l'abdomen, odynophagie, insuffisance pancréatique, pancréatite, proctalgie, hémorrhagie rectale, hypersécrétion salivaire, sensibilité des dents et décoloration de la langue.

Troubles hépatobiliaires : Cholécystite.

Troubles généraux et réactions au site d'administration : G ne thoracique, trouble de guérison et douleur thoracique d'origine non cardiaque.

Troubles du système immunitaire : Sarcoïdose et porphyrie non aiguë.

Infections et infestations : Infection de l'oreille, épiglottite, infection fongique cutanée, gastroentérite, onychomycose, otite moyenne, pharyngite, infection des voies respiratoires, rhinite, septicémie et infection cutanée.

Investigations : Souffle cardiaque.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Trouble de l'appétit, diabète, goutte, hypercalcémie et hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Arthrite, douleur osseuse, œdème articulaire, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique et douleur musculosquelettique.

Tumeurs bénignes, malignes et de nature non précisée (y compris kystes et polypes) :
Tumeur thyroïdienne.

Troubles du système nerveux : Ischémie cérébrale, encéphalopathie, hyperesthésie, troubles mentaux, névralgie, neuropathie périphérique et pr syncope.

Troubles psychiatriques : Comportement anormal, agitation, apathie, hallucination auditive, trouble bipolaire, suicide, idées de meurtre, altération de l'état mental, crise de panique, parano ia, décompensation psychiatrique, instabilité psychomotrice, tentative de suicide et hallucination visuelle.

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie et nycturie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Aménorrhée et aspermie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dysphonie, sécrétion accrue dans les voies respiratoires supérieures, vésication oropharyngée, orthopnée, fibrose pleurale, douleur pleurétique, embolie pulmonaire et insuffisance respiratoire.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Réactions de photosensibilité, ulcère cutané et urticaire.

Troubles vasculaires : Fluctuations de la tension artérielle, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, pâleur, froideur des extrémités et thrombose veineuse.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Le tableau 3 présente quelques anomalies dans les constantes biologiques observées pendant le traitement chez les adultes ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®]. En cas de diminution de l'hémoglobine, il peut être nécessaire de réduire la dose de ribavirine ou d'en cesser l'administration (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ÉTUDES CLINIQUES**).

Tableau 3 – Paramètres hématologiques choisis

Paramètres hématologiques	Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-1 et SPRINT-2)		Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)	
	Patients ayant rapporté certains paramètres hématologiques choisis		Patients ayant rapporté certains paramètres hématologiques choisis	
	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV n = 1 225 (%)	IFN α -2b péguylé/RBV n = 467 (%)	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV n = 323 (%)	IFN α -2b péguylé/RBV n = 80 (%)
Hémoglobine (g/L)				
< 100	49	29	49	25
< 85	6	3	10	1
Plaquettes ($\times 10^9/L$)				
< 50	3	1	4	0
< 25	< 1	0	0	0
Neutrophiles ($\times 10^9/L$)				
< 0,75	31	18	26	13
< 0,5	8	4	7	4

BOC = bocéprévir; IFN α -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine

Neutrophiles et plaquettes

La proportion de patients présentant un nombre réduit de neutrophiles et de plaquettes était supérieure dans les groupes ayant reçu un traitement associant VICTRELIS[®], comparativement aux patients ayant reçu PEGETRON[®] seul. Parmi les patients ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®], 7 % présentaient un nombre de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$, comparativement à 4 % des patients ayant reçu PEGETRON[®] seul. Trois pour cent (3 %) des patients ayant reçu VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] présentaient un nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$, comparativement à 1 % des patients recevant

PEGETRON[®] seul (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique, Neutropénie et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Dans une comparaison entre deux études, l'administration conjointe de l'IFN α -2a péguylé, de la ribavirine et de VICTRELIS[®] a été associée à un taux plus élevé de neutropénie de grades 3 et 4 et à une fréquence légèrement plus élevée des infections graves, mais non des infections en général, comparativement au traitement associant l'IFN α -2b péguylé, la ribavirine et VICTRELIS[®] (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique, Neutropénie**).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés après la commercialisation du produit, indépendamment de la relation de cause à effet.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Agranulocytose, pancytopénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles gastro-intestinaux : Ulcères buccaux, stomatite.

Infections et infestations : Pneumonie, septicémie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Œdème angioneurotique, urticaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**), éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), éruptions exfoliatrices, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, éruptions cutanées toxiques et toxicodermie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

Médicaments contre-indiqués : alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine, amiodarone, propafénone, quinidine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampine, dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine, cisapride, millepertuis (*Hypericum perforatum*), lovastatine, simvastatine, sildénafil ou tadalafil lorsqu'utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, pimozide, drospirénone, astémizole, terféndine, midazolam (administration orale) et triazolam (administration orale) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aperçu

Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de VICTRELIS[®]

VICTRELIS[®] est principalement métabolisé par l'aldo-cétoréductase (AKR), partiellement métabolisé par le CYP3A4/5 et on a montré qu'il est un substrat de la glycoprotéine p *in vitro*. L'administration concomitante de VICTRELIS[®] et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou accroître l'exposition à VICTRELIS[®]. L'administration de VICTRELIS[®] est contre-indiquée en association avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5, susceptibles d'entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de

VICTRELIS[®], et donc de son efficacité. Dans les études sur les interactions médicamenteuses en présence de diflunisal et d'ibuprofène, deux inhibiteurs de l'AKR, l'exposition à VICTRELIS[®] n'a pas connu de hausse significative sur le plan clinique. VICTRELIS[®] peut être administré conjointement avec des inhibiteurs de l'AKR (voir le tableau 1, **CONTRE-INDICATIONS**).

Effet de VICTRELIS[®] sur la pharmacocinétique des autres médicaments

VICTRELIS[®] est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4/5 peut être accrue lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec VICTRELIS[®], ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables (voir le tableau 4). VICTRELIS[®] n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 *in vitro*. En outre, VICTRELIS[®] n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4/5 *in vitro*. Dans une étude sur les interactions médicamenteuses en présence de digoxine, le potentiel d'inhibition de VICTRELIS[®] sur la glycoprotéine P, à des concentrations cliniquement significatives, était limité.

Interactions médicament-médicament

VICTRELIS[®] doit être administré conjointement avec l'IFN α -2b péguylé et la RBV. Se reporter à la monographie respective de l'IFN α -2b péguylé et de la RBV pour obtenir des renseignements sur les interactions médicamenteuses relatives à ces deux agents. Il convient de suivre les recommandations les plus prudentes.

L'administration de VICTRELIS[®], en association avec l'IFN α péguylé/RBV, avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 et des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5, et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger, est contre-indiquée (voir le tableau 1, **CONTRE-INDICATIONS**).

Le tableau 4 présente des recommandations cliniques au sujet d'interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes entre VICTRELIS[®] et d'autres médicaments. Les augmentations cliniquement significatives des concentrations sont indiquées par une flèche orientée vers le haut (« \uparrow ») et les diminutions cliniquement significatives par une flèche orientée vers le bas (« \downarrow ») (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**; tableaux 19 et 20).

Tableau 4 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma thérapeutique peut être recommandée d’après les études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prédites (voir les tableaux 19 et 20)

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
<i>Antiarythmiques</i>		
bépridil digoxine	↑ bépridil ↑ digoxine	L’administration concomitante de bocéprévir avec le bépridil peut entraîner des réactions potentiellement graves ou fatales et n’a pas fait l’objet d’études. Il faut user de prudence lorsqu’on administre ce médicament en association avec le bocéprévir. Il est également recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de ce produit lorsqu’il est utilisé en association avec le bocéprévir. Les concentrations de digoxine ont augmenté (ASC ↑ de 19 % et C _{max} ↑ de 18 %) quand elle était administrée avec le bocéprévir. Mesurer les concentrations sériques de digoxine avant d’instaurer un traitement par le bocéprévir et continuer à surveiller les concentrations de digoxine; consulter la monographie de la digoxine pour obtenir des renseignements sur la titration de la dose de digoxine.
<i>Anticoagulants</i>		
warfarine	↑ ou ↓ warfarine	Les concentrations de warfarine peuvent varier lorsqu’elle est administrée en association avec le bocéprévir. Il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé lorsque la warfarine est administrée conjointement avec le bocéprévir.
<i>Antidépresseurs</i>		
désipramine trazodone escitalopram	↑ désipramine ↑ trazodone ↓ escitalopram ↔ ^b bocéprévir	Les concentrations plasmiqes de la désipramine et de la trazodone peuvent augmenter lorsqu’elles sont administrées conjointement avec le bocéprévir, ce qui peut entraîner des effets indésirables, comme des étourdissements, de l’hypotension et une syncope. Utiliser avec prudence et envisager de réduire la dose de désipramine ou de trazodone. L’administration concomitante de l’escitalopram (dose unique de 10 mg) et du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) a entraîné une légère diminution de l’exposition à l’escitalopram (ASC, ↓ 21 % et C _{max} , ↓ 19 %). Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, comme l’escitalopram, présentent un large indice thérapeutique, mais un ajustement des doses peut être requis lorsqu’ils sont administrés conjointement avec le bocéprévir.

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
Antifongiques		
kétokonazole itraconazole posaconazole voriconazole	↑ bocéprévir ↑ kétoconazole ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ voriconazole	<p>Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le kétoconazole (400 mg 2 f.p.j.) et le bocéprévir (dose unique de 400 mg) indiquent une augmentation des concentrations plasmatiques du bocéprévir (ASC, ↑ 131 % et C_{max}, ↑ 41 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le bocéprévir ou le kétoconazole.</p> <p>Les concentrations plasmatiques du kétoconazole, de l'itraconazole, du voriconazole ou du posaconazole peuvent augmenter avec l'administration de bocéprévir. Lorsque l'administration conjointe est nécessaire, les doses quotidiennes de kétoconazole et d'itraconazole ne doivent pas excéder 200 mg.</p>
Antigoutteux		
colchicine	↑ colchicine	<p>On s'attend à ce que les taux de colchicine augmentent significativement; une toxicité fatale a été rapportée avec la colchicine lorsqu'elle a été administrée avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.</p> <p>La colchicine ne doit pas être administrée en association avec le bocéprévir chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p><u>Traitement des accès de goutte (pendant un traitement avec le bocéprévir)</u> 0,6 mg (1 comprimé) × 1 dose, puis 0,3 mg (demi-comprimé) 1 heure plus tard. Attendre au moins 3 jours avant de prendre une autre dose.</p> <p><u>Prophylaxie des accès de goutte (pendant un traitement avec le bocéprévir)</u> Si le schéma thérapeutique initial était de 0,6 mg 2 f.p.j., réduire la dose à 0,3 mg 1 f.p.j.; s'il était de 0,6 mg 1 f.p.j., réduire la dose à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p><u>Traitement de la FMF (pendant un traitement avec le bocéprévir)</u> Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg 2 f.p.j.).</p>
Anti-infectieux		
clarithromycine	↑ clarithromycine	Les concentrations de la clarithromycine peuvent augmenter avec l'administration de bocéprévir; toutefois, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est normale.
Antimycobactériens		
rifabutine	↓ bocéprévir ↑ rifabutine	On s'attend à une augmentation des taux de rifabutine, alors que les concentrations du bocéprévir peuvent diminuer. Les doses n'ont pas été établies lorsque la rifabutine est administrée conjointement avec le bocéprévir. L'administration conjointe de la rifabutine avec le bocéprévir n'est pas recommandée.

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
Bloqueurs des canaux calciques		
amlodipine diltiazem félodipine nifédipine nicardipine nisoldipine vérapamil	↑ bloqueurs des canaux calciques	Les concentrations plasmatiques des bloqueurs des canaux calciques peuvent augmenter avec l'administration de bocéprévir. Il faut user de prudence lors de l'administration et une surveillance clinique est recommandée.
Corticostéroïdes en inhalation		
budésonide fluticasone	↑ budésonide ↑ fluticasone	L'administration concomitante du budésonide ou de la fluticasone en inhalation et de bocéprévir peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques du budésonide ou de la fluticasone, entraînant une réduction significative des concentrations sériques du cortisol. Si possible, éviter l'administration conjointe, surtout pour une durée prolongée.
Corticostéroïdes à action générale		
dexaméthasone	↓ bocéprévir	L'administration conjointe de bocéprévir et d'inducteurs du CYP3A4/5 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du bocéprévir, et donc de l'efficacité thérapeutique. Par conséquent, cette association devrait être évitée et administrée avec prudence si jugée nécessaire.
prednisone	↑ prednisone ↑ prednisolone	Il n'y a pas lieu de modifier la posologie en cas d'administration conjointe avec le bocéprévir. Il convient de surveiller adéquatement les patients recevant de la prednisone et du bocéprévir.
Antagoniste des récepteurs de l'endothéline		
bosentan	↑ bosentan	Les concentrations du bosentan peuvent augmenter avec l'administration de bocéprévir. Il faut user de prudence lors de l'administration et une surveillance clinique étroite doit être assurée.
Antiviraux contre le VHC		
IFN α -2b péguylé	↔ bocéprévir ↔ IFN α -2b péguylé	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'IFN α -2b péguylé (1,5 μ g/kg par semaine par voie sous-cutanée) et le bocéprévir (400 mg 3 f.p.j.) indiquent que l'exposition au bocéprévir et à l'IFN α -2b péguylé n'a pas été modifiée de façon significative lors de la prise concomitante de ces deux médicaments. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le bocéprévir ou l'IFN α -2b péguylé. L'interaction entre le bocéprévir et l'IFN α -2a péguylé n'a pas été évaluée.
Antiviral contre le VIH : inhibiteur de l'intégrase		
raltégravir	↓ bocéprévir ↔ raltégravir	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le bocéprévir ou le raltégravir.
Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
éfavirenz	↓ bocéprévir ↔ éfavirenz (Effet activateur du CYP3A4 sur le bocéprévir)	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'éfavirenz (600 mg par jour) et le bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) indiquent une diminution des concentrations plasmatiques minimales du bocéprévir (C_{\min} , ↓ 44 %). La portée clinique de cette réduction des concentrations plasmatiques du bocéprévir lors de l'effet minimal n'a pas été évaluée directement.

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
étravirine	↓ étravirine	L'issue clinique des réductions des paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine et de la C _{min} du bocéprévir n'a pas été directement évaluée lorsque ces médicaments étaient administrés en concomitance avec des médicaments antirétroviraux contre le VIH qui réduisent également les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine et (ou) du bocéprévir. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'étravirine, utilisée en association avec d'autres antirétroviraux contre le VIH, est coadministrée avec du bocéprévir.
rilpivirine	↑ rilpivirine	L'administration concomitante de la rilpivirine et du bocéprévir a entraîné une augmentation de l'exposition à la rilpivirine. Aucun ajustement de la posologie du bocéprévir ou de la rilpivirine n'est recommandé. Il faut faire preuve de prudence lorsque la rilpivirine, utilisée en association avec d'autres antirétroviraux contre le VIH, est coadministrée avec du bocéprévir.
Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
ténofovir	↔ bocéprévir ↑ ténofovir	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le ténofovir (300 mg par jour) et le bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) indiquent une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir (C _{max} , ↑ 32 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le bocéprévir ou le ténofovir.

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
Antiviraux contre le VIH : inhibiteurs de la protéase		
atazanavir/ritonavir	↓ atazanavir ↓ ritonavir ↔ bocéprévir	L'administration concomitante du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) et de l'atazanavir/ritonavir (300/100 mg 1 f.p.j.) a entraîné une diminution de l'exposition au ritonavir et à l'atazanavir (ASC, ↓ 35 %; C _{max} , ↓ 25 % et C _{min} , ↓ 49 %) à l'état d'équilibre, ce qui pourrait produire une baisse de l'efficacité et une perte de maîtrise de l'infection par le VIH. L'administration conjointe d'atazanavir/ritonavir et de bocéprévir n'est pas recommandée. Elle peut être envisagée, au cas par cas, si on juge qu'elle est nécessaire, chez les patients présentant une charge virale indétectable et une souche virale du VIH présumée non résistante au traitement contre le VIH. Il est nécessaire alors de suivre plus attentivement les paramètres cliniques et biochimiques de la suppression du VIH.
darunavir/ritonavir	↓ darunavir ↓ ritonavir ↓ bocéprévir	L'administration concomitante du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) et du darunavir/ritonavir (600/100 mg 2 f.p.j.) a entraîné une diminution de l'exposition au ritonavir, au bocéprévir (ASC, ↓ 32 % et C _{max} , ↓ 25 %) et au darunavir (ASC, ↓ 44 %; C _{max} , ↓ 36 % et C _{min} , ↓ 59 %) à l'état d'équilibre, ce qui pourrait produire une baisse de l'efficacité et une perte de maîtrise de l'infection par le VIH. L'administration conjointe de darunavir/ritonavir et de bocéprévir n'est pas recommandée.
lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↓ ritonavir ↓ bocéprévir	L'administration concomitante du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) et du lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 f.p.j.) a entraîné une diminution de l'exposition au ritonavir, au bocéprévir (ASC, ↓ 45 % et C _{max} , ↓ 50 %) et au lopinavir (ASC, ↓ 34 %; C _{max} , ↓ 30 % et C _{min} , ↓ 43 %) à l'état d'équilibre, ce qui pourrait produire une baisse de l'efficacité et une perte de maîtrise de l'infection par le VIH. L'administration conjointe de lopinavir/ritonavir et de bocéprévir n'est pas recommandée.
ritonavir	↓ bocéprévir	Lorsque le bocéprévir (400 mg 3 f.p.j.) est administré avec le ritonavir seul (100 mg 1 f.p.j.), on observe une réduction des concentrations du bocéprévir (C _{max} , ↓ 27 %).
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase		
atorvastatine	↑ atorvastatine ↔ bocéprévir	L'administration concomitante de l'atorvastatine (dose unique de 40 mg) et du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine (ASC, ↑ 130 % et C _{max} , ↑ 166 %). Utiliser la plus petite dose efficace d'atorvastatine, mais ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg en cas d'administration concomitante de bocéprévir.
pravastatine	↑ pravastatine ↔ bocéprévir	L'administration concomitante de la pravastatine (dose unique de 40 mg) et du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'exposition à la pravastatine (ASC, ↑ 63 % et C _{max} , ↑ 49 %). En cas d'administration conjointe avec le bocéprévir, le traitement avec la pravastatine peut être instauré à la dose recommandée. Une surveillance clinique étroite est nécessaire.

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
rosuvastatine fluvastatine	↑ rosuvastatine ↑ fluvastatine	L'effet de l'interaction médicamenteuse avec la rosuvastatine et la fluvastatine n'a pas été évalué, par conséquent, il faut user de prudence lors de l'administration.
Immunosuppresseurs		
cyclosporine	↑ cyclosporine ↔ bocéprévir	L'administration concomitante de la cyclosporine (dose unique de 100 mg) et du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation des concentrations sanguines de cyclosporine (ASC, ↑ 168 % et C _{max} , ↑ 101 %). En cas d'administration conjointe avec le bocéprévir, un ajustement de la dose de cyclosporine doit être envisagé et effectué avec l'aide d'une surveillance étroite des concentrations sanguines de cyclosporine ainsi que des évaluations fréquentes de la fonction rénale et des effets indésirables liés à la cyclosporine.
tacrolimus	↑ tacrolimus ↔ bocéprévir	L'administration concomitante du tacrolimus (dose unique de 0,5 mg) et du bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus (ASC, ↑ 1 610 % et C _{max} , ↑ 890 %). L'administration concomitante de bocéprévir et du tacrolimus nécessite une réduction significative de la dose de tacrolimus ainsi qu'une prolongation de l'intervalle posologique du tacrolimus. Une surveillance étroite des concentrations sanguines de tacrolimus ainsi que des évaluations fréquentes de la fonction rénale et des effets indésirables liés au tacrolimus sont également requises.
sirolimus	↑ sirolimus ↔ bocéprévir	L'administration concomitante du bocéprévir et du sirolimus nécessite une réduction significative de la dose ainsi qu'une prolongation de l'intervalle posologique du sirolimus. Une surveillance étroite des concentrations sanguines de sirolimus ainsi que des évaluations fréquentes de la fonction rénale et des effets indésirables liés au sirolimus sont également requises.
Bêta-agonistes en inhalation		
salmétérol	↑ salmétérol	Les concentrations du salmétérol peuvent augmenter lorsqu'il est administré conjointement avec le bocéprévir. L'utilisation concomitante du salmétérol en inhalation et de bocéprévir n'est pas recommandée en raison du risque d'événements cardiovasculaires associés au salmétérol, dont un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
Dépendance aux analgésiques narcotiques et opioïdes		
buprénorphine/ naloxone	↑ buprénorphine ↑ naloxone	Les changements observés ne sont pas considérés cliniquement significatifs. Aucun ajustement de la dose de buprénorphine/naloxone ou de bocéprévir n'est recommandé.
méthadone	↓ méthadone ↓ bocéprévir	Les changements observés ne sont pas considérés cliniquement significatifs. Aucun ajustement de la dose de méthadone ou de bocéprévir n'est recommandé. Chez certains patients, il pourrait être nécessaire de titrer la dose de méthadone de manière individuelle lorsque le traitement par le bocéprévir est amorcé ou interrompu afin de s'assurer de l'effet clinique de la méthadone.

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		
diflunisal	↔ bocéprévir	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le diflunisal (250 mg 2 f.p.j.) et le bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) n'ont indiqué aucune variation importante des concentrations du bocéprévir (C_{min} , ↑ 31 %). Ces variations ont été jugées non significatives sur le plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le bocéprévir ou le diflunisal.
ibuprofène	↔ bocéprévir	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre l'ibuprofène (600 mg 3 f.p.j.) et le bocéprévir (dose unique de 400 mg) n'ont indiqué aucune variation significative sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour le bocéprévir ou l'ibuprofène.
Contraceptifs hormonaux oraux		
drospirénone/ éthinyloestradiol	↑ drospirénone ↓ éthinyloestradiol	Les résultats d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses entre le bocéprévir (800 mg 3 f.p.j.) et le contraceptif oral associant la drospirénone et l'éthinyloestradiol (3 mg/0,02 mg par jour) à l'état d'équilibre indiquent une augmentation de l'exposition générale à la drospirénone (ASC, 99 %; C_{max} , 57 %) sans effet marqué sur l'exposition à l'éthinyloestradiol (ASC, ↓ 24 % et C_{max} , ↔). Par conséquent, il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes contraceptives non hormonales. L'administration conjointe du bocéprévir et de la drospirénone est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
noréthindrone (1 mg)/ éthinyloestradiol (0,035 mg)	↓ éthinyloestradiol ↔ noréthindrone	<p>Les concentrations d'éthinyloestradiol ont diminué en présence de bocéprévir. Il est peu probable que l'administration conjointe de bocéprévir avec des contraceptifs hormonaux combinés contenant de l'éthinyloestradiol et au moins 1 mg de noréthindrone diminue l'efficacité de ce contraceptif oral combiné.</p> <p>Le pouvoir d'inhibition de l'ovulation des contraceptifs oraux contenant de plus faibles doses de noréthindrone et celui d'autres formes de contraceptifs hormonaux pendant une administration concomitante de bocéprévir n'ont pas été établis.</p> <p>On doit surveiller l'apparition de signes d'une carence estrogénique chez les sujets utilisant des estrogènes comme hormonothérapie substitutive.</p>
Inhibiteurs de la PDE-5		
sildénafil tadalafil	↑ sildénafil ↑ tadalafil	<p>On s'attend à une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE-5, ce qui pourrait entraîner une augmentation des effets indésirables, y compris l'hypotension, la syncope, les troubles visuels et le priapisme.</p> <p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour le traitement de l'HAP</u> L'utilisation du sildénafil ou du tadalafil en association avec le bocéprévir pour le traitement de l'HAP est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p>

Classe/Nom du médicament administré conjointement	Effet ^a sur la concentration du bocéprévir et/ou du médicament administré conjointement	Répercussions cliniques
vardénafil	↑ vardénafil	<p><u>Utilisation des inhibiteurs de la PDE-5 pour le traitement de la dysfonction érectile</u></p> <p>User de prudence lorsqu'administrés conjointement avec le bocéprévir et assurer une surveillance accrue des effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE-5. Ne pas dépasser les doses suivantes :</p> <p>– sildénafil : 25 mg toutes les 48 heures – tadalafil : 10 mg toutes les 72 heures</p> <p>L'administration concomitante du vardénafil et de bocéprévir n'est pas recommandée; vardénafil à 2,5 mg toutes les 24 heures : dose non approuvée au Canada.</p>
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
oméprazole	↔ bocéprévir ↔ oméprazole	Aucun ajustement de la posologie de l'oméprazole ou du bocéprévir n'est recommandé.
<i>Sédatifs/Hypnotiques</i>		
alprazolam (administration i.v.) midazolam (administration i.v.) triazolam (administration i.v.)	↑ alprazolam ↑ midazolam ↑ triazolam	Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec les benzodiazépines administrées par voie i.v. Une surveillance clinique étroite pour la dépression respiratoire et la sédation prolongée doit être assurée pendant l'administration conjointe de bocéprévir et de benzodiazépines administrées par voie i.v. (alprazolam, midazolam, triazolam). Un ajustement de la posologie de la benzodiazépine doit être envisagé.

FMF = fièvre méditerranéenne familiale; VIH = virus de l'immunodéficience humaine; HAP = hypertension artérielle pulmonaire

i.v. = intraveineuse

a : L'ampleur (rapports estimés) et l'orientation (↑, positif; ↓, négatif; ou ↔, absence d'effet) des interactions sont rapportées aux tableaux 19 et 20 (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, Interactions médicament-médicament).

b : L'absence d'effet (↔) d'un rapport moyen estimé n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Interactions médicament-aliment

Une exposition accrue au bocéprévir a été observée après l'administration avec des aliments. VICTRELIS[®] doit être administré avec des aliments. Le type d'aliments ne modifie pas l'exposition au bocéprévir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'administration conjointe du millepertuis (*Hypericum perforatum*) et de VICTRELIS[®] peut entraîner une perte de la réponse virologique à VICTRELIS[®] (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

VICTRELIS[®] ne doit pas être administré en monothérapie mais uniquement en association avec l'IFN α pégyulé/RBV. Les monographies de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine doivent être consultées avant l'instauration d'un traitement avec VICTRELIS[®].

Il est important de prendre une dose de VICTRELIS[®] (800 mg) trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures).

Dose recommandée

La dose recommandée de VICTRELIS[®] est de 800 mg (quatre capsules de 200 mg) par voie orale trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures) avec des aliments (avec un repas ou une collation).

Consulter les renseignements d'ordonnance de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine pour obtenir les renseignements posologiques.

Pour certains sous-groupes, les recommandations posologiques suivantes diffèrent de celles étudiées dans les études cliniques de phase 3 (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Un traitement axé sur la réponse est recommandé pour la plupart des patients, mais un schéma thérapeutique prolongé est recommandé pour certains groupes cibles (p. ex. les patients atteints d'une cirrhose).

Patients sans cirrhose qui n'ont jamais été traités, qui ont partiellement répondu à un traitement antérieur ou qui ont connu une rechute après un traitement avec l'IFN α pégyulé/RBV

- Amorcer le traitement avec l'IFN α pégyulé/RBV pour quatre semaines (semaines de traitement 1 à 4).
- Ajouter VICTRELIS[®] à 800 mg (quatre capsules de 200 mg), par voie orale, trois fois par jour (toutes les 7 à 9 heures) au traitement avec l'IFN α pégyulé/RBV à partir de la semaine 5. Selon que les patients n'ont jamais été traités ou qu'ils ont déjà connu un échec thérapeutique et selon le taux d'ARN du VHC aux semaines 8, 12 et 24, se reporter aux directives suivantes du traitement axé sur la réponse (TAR) afin d'établir la durée du traitement (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Durée du traitement, selon les directives du traitement axé sur la réponse, chez les patients sans cirrhose n’ayant jamais été traités et chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute^a)

	ÉVALUATION (taux d’ARN du VHC ^b)			MESURE
	À la semaine 8	À la semaine 12	À la semaine 24	
Patients n’ayant jamais été traités	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable	Cesser l’administration des trois médicaments (IFN α péguylé/RBV et BOC) à la semaine 28. Le traitement est terminé.
	< 1 000 UI/mL	< 100 UI/mL	Indéetectable	1. Poursuivre l’administration des trois médicaments jusqu’à la semaine 28, puis 2. Administrer l’IFN α péguylé/RBV jusqu’à la semaine 48.
	\geq 1 000 UI/mL	\geq 100 UI/mL	Déetectable	Règle de futilité : cesser l’administration des trois médicaments.
Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (ayant partiellement répondu à un traitement antérieur ou ayant connu une rechute)	Indéetectable	Indéetectable	Indéetectable	Cesser l’administration des trois médicaments à la semaine 36. Le traitement est terminé.
	< 1 000 UI/mL	< 100 UI/mL	Indéetectable	1. Poursuivre l’administration des trois médicaments jusqu’à la semaine 36, puis 2. Administrer l’IFN α péguylé/RBV jusqu’à la semaine 48.
	\geq 1 000 UI/mL	\geq 100 UI/mL	Déetectable	Règle de futilité : cesser l’administration des trois médicaments.

a : Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique avec l’IFN α péguylé/RBV : patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur (patients présentant une diminution de la charge virale de l’ARN du VHC $\geq 2 \log_{10}$ à la semaine 12, mais n’ayant jamais obtenu une réponse virologique soutenue); patients ayant connu une rechute (patients présentant un taux d’ARN du VHC indéetectable à la fin du traitement antérieur, puis déetectable par la suite).

b : Dans les études cliniques, le taux plasmatique d’ARN du VHC a été mesuré au moyen du test Roche COBAS* TaqMan* dont la limite inférieure de détection est de 9,3 UI/mL et la limite inférieure de quantification est de 25 UI/mL (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire**).

Patients n’ayant pas répondu à un traitement antérieur

Les patients présentant une réduction de moins de $2 \log_{10}$ du taux d’ARN du VHC à la semaine 12 lors d’un traitement antérieur avec l’IFN α péguylé/RBV doivent recevoir l’IFN α péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis VICTRELIS[®] à 800 mg (quatre capsules de 200 mg), par voie orale 3 f.p.j. (toutes les 7 à 9 heures) en association avec l’IFN α péguylé/RBV pendant 44 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**). Il est recommandé de cesser le traitement de VICTRELIS[®] en association avec PEGETRON[®] chez les patients ayant un taux d’ARN du VHC supérieur ou égal à 1 000 UI/mL à la semaine 8, un taux d’ARN du VHC supérieur ou égal à 100 UI/mL à la semaine 12 ou un taux confirmé et déetectable d’ARN du VHC à la semaine 24.

Patients sans cirrhose n'ayant jamais été traités et présentant une faible réponse à l'interféron

De plus, il faut envisager un traitement chez les patients n'ayant jamais été traités présentant une faible réponse à l'interféron (diminution $< 1,0\text{-log}_{10}$ de l'ARN du VHC à la semaine 4 avec l'IFN α pégyulé/RBV seuls), qui consiste en IFN α pégyulé/RBV pendant 4 semaines, puis VICTRELIS[®] à 800 mg (quatre capsules de 200 mg), par voie orale 3 f.p.j. (toutes les 7 à 9 heures) en association avec l'IFN α pégyulé/RBV pendant 44 semaines (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Patients atteints de cirrhose

Les patients présentant une cirrhose compensée doivent recevoir l'IFN α pégyulé/RBV pendant 4 semaines, puis VICTRELIS[®] à 800 mg (quatre capsules de 200 mg) par voie orale 3 f.p.j. (toutes les 7 à 9 heures) en association avec l'IFN α pégyulé/RBV pendant 44 semaines. Pour de plus amples renseignements concernant un traitement avec VICTRELIS[®] chez des patients présentant une cirrhose compensée, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, Insuffisance hépatique**.

Il est recommandé de cesser le traitement chez les patients ayant un taux d'ARN du VHC supérieur ou égal à 1 000 UI/mL à la semaine 8, un taux d'ARN du VHC supérieur ou égal à 100 UI/mL à la semaine 12 ou un taux confirmé et détectable d'ARN du VHC à la semaine 24.

Ajustement de la posologie

Il n'est pas recommandé de réduire la dose de VICTRELIS[®].

VICTRELIS[®] **ne doit pas** être administré sans IFN α pégyulé/RBV.

Si un patient présente un effet indésirable grave potentiellement lié à l'interféron alpha pégyulé ou à la ribavirine, il est recommandé de réduire la dose de l'interféron alpha pégyulé ou de la ribavirine ou de cesser le traitement. Consulter les monographies de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine pour de plus amples renseignements au sujet de la réduction de la dose ou de l'interruption du traitement.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de VICTRELIS[®] n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de VICTRELIS[®] n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance hépatique**). Pour de plus amples renseignements concernant un traitement avec VICTRELIS[®] chez des patients présentant une cirrhose compensée, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, Insuffisance hépatique**. L'innocuité et l'efficacité de VICTRELIS[®] n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une cirrhose décompensée. Consulter les monographies de l'interféron alpha pégyulé et de la ribavirine pour connaître les contre-indications dans les cas de décompensation hépatique.

Interruption du traitement selon la règle de futilité

Il est recommandé de cesser le traitement chez tous les patients ayant :

- 1) un taux d'ARN du VHC $\geq 1\ 000$ UI/mL à la semaine 8; ou
- 2) un taux d'ARN du VHC ≥ 100 UI/mL à la semaine 12; ou
- 3) un taux confirmé et détectable d'ARN du VHC à la semaine 24.

Dose oubliée

Si un patient oublie une dose et qu'il reste moins de deux heures avant la dose suivante, il ne doit prendre que la dose suivante.

Si un patient oublie une dose et qu'il reste plus de deux heures avant la dose suivante, il doit prendre la dose omise avec des aliments, puis reprendre l'horaire régulier.

Administration

Prendre par voie orale avec des aliments (avec un repas ou une collation).

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses quotidiennes pouvant atteindre 3 600 mg ont été administrées à des volontaires en santé pendant 5 jours sans qu'aucun effet symptomatique ne soit observé.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec VICTRELIS[®]. Lors d'un surdosage, un traitement d'appoint général doit être instauré, y compris une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. VICTRELIS[®] n'est pas éliminé par dialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Description

Le bocéprévir est composé d'un mélange de deux diastéréoisomères en quantités égales; l'un d'eux, le SCH 534128 (isomère-S), est pharmacologiquement actif alors que l'autre, le SCH 534129 (isomère-R), est inactif.

Mode d'action

VICTRELIS[®] est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC. VICTRELIS[®] se lie de façon covalente, mais réversible, à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3/4A par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

Pharmacodynamie

Évaluation de l'effet de VICTRELIS[®] sur l'intervalle QTc

Dans une étude à quatre volets, avec permutation, à doses multiples, contrôlée par placebo et comparateur actif et avec répartition aléatoire, on a évalué l'effet du bocéprévir sur

l'intervalle QT/QTc à des doses de 800 mg 3 f.p.j. (doses thérapeutiques) et à des doses de 1 200 mg 3 f.p.j. chez 36 sujets en santé ayant reçu des doses multiples pendant 5 jours. Les concentrations maximales moyennes aux doses de 800 mg et de 1 200 mg étaient de 1 690 ng/mL et de 1 940 ng/mL, respectivement.

Aucune différence significative n'a été observée entre le bocéprévir et le placebo quant à l'intervalle QTc. Aux concentrations maximales moyennes de 1 690 ng/mL et de 1 940 ng/mL de bocéprévir, atteintes 2 heures après l'administration de 800 mg et de 1 200 mg, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, étaient de 4,5 et de 0,3 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 7,3 et de 3,1 ms, respectivement. Les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, ont été notées 4 heures après l'administration de la dose et elles étaient de 5,8 et de 2,9 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 8,7 et de 5,7 ms, respectivement. Par conséquent, dans cette étude permettant de déceler de faibles effets, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'intervalle QTc le plus long, ajusté en fonction du placebo et corrigé par rapport aux valeurs initiales, conformément à une méthode de correction individuelle, était inférieure à 10 ms, soit le seuil réglementaire. La dose de 1 200 mg est reliée à une augmentation maximale d'environ 15 % de l'exposition au bocéprévir, ce qui pourrait ne pas inclure les expositions imputables à l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à l'administration chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, aux doses étudiées lors de l'étude rigoureuse sur l'intervalle QT, il ne semblait pas y avoir de lien entre la concentration et l'intervalle QT. On ne s'attend donc à aucun effet sur l'intervalle QTc dans les cas d'exposition plus élevée.

Pharmacocinétique

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Chaque capsule VICTRELIS® contient un mélange de deux diastéréoisomères en quantités à peu près égales. Dans le plasma, le rapport de ces diastéréoisomères est d'environ 2:1 pour le SCH 534128, qui est pharmacologiquement actif. Les concentrations plasmatiques du bocéprévir présentées ci-dessous sont établies en tenant compte des deux diastéréoisomères.

Les propriétés pharmacocinétiques du bocéprévir ont été évaluées chez des adultes en santé et chez des patients infectés par le VHC (voir le tableau 6 ci-dessous et le tableau 17,

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique

Tableau 6 – Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir à l'état d'équilibre chez des sujets en santé (n = 71)

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{1/2} (h)	ASC_(τ) (ng • h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
800, 3 f.p.j.	1 723	3,0	5 408	159	717

ASC_(τ) = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour chaque intervalle posologique à partir de 0

Le profil pharmacocinétique d'une dose unique et de doses multiples de bocéprévir de 50 mg à 800 mg et de 100 mg à 1 200 mg, respectivement, a été évalué. En général, les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les sujets en santé et chez les patients infectés par le VHC.

Absorption

Après administration orale, le bocéprévir a été absorbé, sa concentration plasmatique maximale ayant été atteinte en 2 heures (T_{\max} médian). L'ASC, la C_{\max} et la C_{\min} à l'état d'équilibre ont augmenté de façon inférieure et non proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient substantiellement à des doses de 800 mg et de 1 200 mg, ce qui semble indiquer une absorption réduite à des doses plus élevées. L'accumulation est minime, et l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint après environ un jour de traitement au moyen d'une dose administrée trois fois par jour.

La biodisponibilité absolue de VICTRELIS[®] n'a pas été évaluée.

Effets des aliments sur l'absorption orale

VICTRELIS[®] doit être administré avec des aliments. Les aliments ont entraîné une augmentation de l'exposition au bocéprévir pouvant atteindre 60 %, à la dose de 800 mg trois fois par jour, lorsque le médicament était administré avec un repas, comparativement à l'administration à jeun. La biodisponibilité du bocéprévir était similaire, peu importe le type de repas (p. ex., repas riche ou faible en matières grasses) ou que le médicament ait été pris 5 minutes avant, pendant ou immédiatement après le repas. Par conséquent, VICTRELIS[®] peut être pris sans égard au type de repas ou au moment lors du repas.

Distribution

Le volume de distribution apparent (V_d/F) moyen du bocéprévir est d'environ 717 L ($n = 71$) à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 % après l'administration d'une dose unique de VICTRELIS[®] de 800 mg. Le bocéprévir est administré sous forme de mélange composé, à proportion égale, de deux diastéréoisomères rapidement interconvertis dans le plasma : l'un des diastéréoisomères est pharmacologiquement actif alors que l'autre est inactif.

Métabolisme

Selon des études *in vitro*, le bocéprévir est principalement métabolisé par l'aldo-cétoréductase, en métabolites cétoniques inactifs contre le VHC. Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg de bocéprévir marqué au ¹⁴C, les métabolites les plus abondants dans la circulation étaient un mélange diastéréoisomérique de métabolites cétoniques correspondant à une exposition moyenne environ quatre fois plus importante que celle du bocéprévir. Le bocéprévir subit également, dans une moindre mesure, un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4/5.

Excrétion

La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination ($t_{1/2}$) du bocéprévir est d'environ 3,0 heures ($n = 71$). La clairance corporelle totale (CL/F) moyenne du bocéprévir est d'environ 159 L/h ($n = 71$). Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg de bocéprévir marqué au ¹⁴C, environ 79 % et 9 % de la dose ont été excrétés dans les fèces et l'urine, respectivement, et environ 8 % et 3 % de la dose ont été éliminés sous forme de bocéprévir dans les fèces et l'urine. Ces données indiquent que le bocéprévir est éliminé principalement par le foie.

Populations et situations particulières

Enfants

L'innocuité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VICTRELIS[®] n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans.

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population de VICTRELIS[®] indique que l'âge n'exerce aucun effet apparent sur l'exposition au médicament.

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les adultes.

Race

L'analyse pharmacocinétique de population de VICTRELIS[®] indique que la race n'exerce aucun effet apparent sur l'exposition au médicament.

Insuffisance hépatique

Dans une étude menée auprès de patients atteints à divers degrés (léger, modéré et grave) d'insuffisance hépatique chronique stable, aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance hépatique**). Pour de plus amples renseignements concernant un traitement avec VICTRELIS[®] chez des patients présentant une cirrhose compensée, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, Insuffisance hépatique**. Consulter les monographies de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine pour connaître les contre-indications chez les patients présentant une décompensation hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal et les sujets en santé quant aux paramètres pharmacocinétiques (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et situations particulières, Insuffisance rénale**). Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez ces patients et chez ceux atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Les capsules VICTRELIS[®] doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C jusqu'à l'exécution de l'ordonnance.

Les patients doivent conserver le produit au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. Le produit peut également être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à trois mois.

Conserver dans le contenant original.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les capsules VICTRELIS[®] à 200 mg sont offertes sous forme de capsules de gélatine dure pour administration orale.

Composition

Chaque capsule comporte une coiffe opaque de couleur brun jaunâtre portant le logo de Merck inscrit à l'encre rouge et un corps opaque de couleur blanc cassé sur lequel figure le code « 314 » inscrit à l'encre rouge.

Chaque capsule VICTRELIS[®] contient 200 mg de bocéprévir et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé et laurylsulfate de sodium. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients suivants : gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Les inscriptions sur la capsule sont inscrites à l'encre rouge. L'encre rouge contient les ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et gomme laque.

Conditionnement

Les plaquettes alvéolées en aclar/PVC/aluminium détachables contiennent 12 capsules.

Chaque emballage externe contient deux boîtes pliantes contenant chacune sept plaquettes alvéolées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

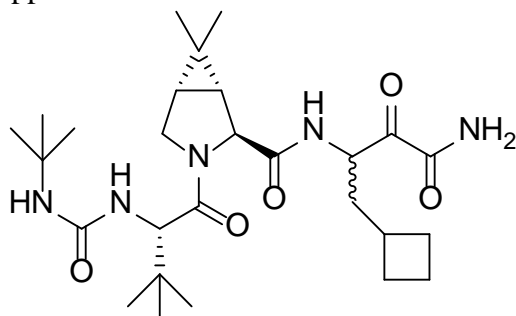
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : bocéprévir

Nom chimique : (1R,5S)-N-[3-amino-1-(cyclobutylméthyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-1-oxobutyl]-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2(S)-carboxamide

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{27}H_{45}N_5O_5$ 519,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Aspect physique : Le bocéprévir est une poudre amorphe blanche ou blanc cassé.

Solubilité : Le bocéprévir est très soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, et légèrement soluble dans l'eau (1,5 mg/mL à 25 °C).

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du bocéprévir dans le traitement de l'infection chronique par le VHC (génotype 1) a été évaluée dans des études cliniques de phase 3 menées auprès d'environ 1 500 patients adultes n'ayant jamais été traités (étude SPRINT-2) ou ayant déjà connu un échec thérapeutique (étude RESPOND-2).

Patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-2)

Données démographiques, caractéristiques de la maladie et protocole d'étude

L'étude SPRINT-2 (P05216) a été menée auprès de patients qui présentaient une infection par le génotype 1 du virus de l'hépatite C et qui n'avaient jamais été traités. Le tableau 7 résume le protocole et les données démographiques de l'étude clinique. Les patients ont été divisés en deux cohortes (cohorte 1/patients de race autre que noire et cohorte 2/patients de race noire), puis stratifiés selon le génotype de VHC (1a ou 1b) et la charge virale de l'ARN du VHC ($\leq 400\,000$ UI/mL vs $> 400\,000$ UI/mL).

Tableau 7 – Étude P05216 (SPRINT-2) : Sommaire du protocole d'étude pour les cohortes 1 et 2 (tous les patients)

Protocole d'étude	Posologie et voie d'administration	Schéma thérapeutique^a	Durée totale (semaines)	N^{bre} de patients	Sexe H/F Race B/N/Autre Âge moyen (années) (plage)
Étude multicentrique de phase 3, menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j. IFN α -2b péguylé – 1,5 μ g/kg/semaine par voie sous-cutanée RBV – 600 à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose ajustée selon le poids)	<u>Témoin</u> IFN α -2b péguylé/RBV – traitement préalable de 4 sem. + (Pbo/IFN α -2b péguylé/RBV-44)	Pbo-44 IFN α -2b péguylé/ RBV-48	363	206/157 296/52/15 48,6 (18-75)
		<u>TAR</u> IFN α -2b péguylé/RBV – traitement préalable de 4 sem. + (BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-24) ^b OU (BOC + IFN α -2b péguylé/RBV-24/ IFN α -2b péguylé/ RBV-20) ^c	BOC-24 IFN α -2b péguylé/ RBV-28 OU BOC-24 IFN α -2b péguylé/ RBV-48	368	229/139 304/52/12 49,8 (21-76)
		<u>Autre que TAR</u> IFN α -2b péguylé/RBV – traitement préalable de 4 sem. + (BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-44)	BOC-44 IFN α -2b péguylé/ RBV-48	366	221/145 295/55/16 48,9 (21-67)

BOC = bocéprévir; IFN α -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine; Pbo = placebo
f.p.j. = fois par jour; TAR = traitement axé sur la réponse (basé sur les résultats à la semaine 8); Race B/N/Autre = race blanche/noire/autre

a : Le chiffre indique le nombre de semaines de traitement.

b : Patients présentant une réponse rapide (taux indétectable d'ARN du VHC de la semaine 8 à la semaine 24).

c : Patients présentant une réponse tardive (taux détectable d'ARN du VHC à la semaine 8 ou après, mais indétectable à la semaine 24).

Règle de futilité : Le traitement a été interrompu chez tous les patients qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VHC détectable à la semaine 24.

Tableau 8 – Caractéristiques initiales des patients présentant une infection chronique par le génotype 1 du VHC et n’ayant jamais été traités (SPRINT-2) dans la cohorte 1 et la cohorte 2 (tous les patients)

	BOC/IFNα-2b pégyulé/RBV (TAR) n = 368	BOC/IFNα-2b pégyulé/RBV-48 n = 366	IFNα-2b pégyulé/ RBV-48 n = 363
<u>Taux plasmatique moyen d’ARN du VHC (log₁₀ copies/mL)</u>	6,52	6,53	6,54
<u>Charge virale (UI/mL)</u>			
≤ 400 000	9 %	7 %	7 %
> 400 000	91 %	93 %	93 %
<u>Sous-type de VHC (Trugene)^a</u>			
I (sous-type inconnu)	15 %	13 %	17 %
1a	49 %	51 %	49 %
1b	36 %	36 %	35 %
<u>Score METAVIR pour la fibrose^b</u>			
F0/1/2	87 %	86 %	90 %
F3/4	9 %	11 %	7 %
Données manquantes	4 %	3 %	3 %
<u>Nombre initial de plaquettes (10⁹/L) (%)</u>			
< 150	9 %	10 %	7 %
≥ 150	91 %	90 %	93 %
<u>Taux initial de l’ALAT (%)</u>			
Normal	20 %	23 %	26 %
Élevé	80 %	77 %	74 %
<u>Stéatose initiale^c (%)</u>			
0/1/2	94 %	97 %	96 %
3	2 %	1 %	1 %
Données manquantes	4 %	3 %	3 %

a : Le sous-type de VHC déterminé par la région 5NC (méthode TRUGENE) a été utilisé pour la stratification des patients.

b : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central. F0 = aucune fibrose, F1 = fibrose portale sans septa, F2 = quelques septa, F3 = nombreux septa sans cirrhose (fibrose en pont), F4 = cirrhose (fibrose à un stade avancé).

c : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central concernant le pourcentage de cellules remplies de lipides. Score 0 = 0 %, score 1 = > 0 % et ≤ 5 %, score 2 = > 5 % et ≤ 32 %, score 3 = > 32 % et ≤ 66 %.

Au total, 2 % des patients n’ayant jamais été traités recevaient des statines ou un traitement de substitution des opioïdes.

Résultats de l’étude

L’ajout du bocéprévir à l’interféron alfa-2b pégyulé et à la ribavirine a entraîné une augmentation significative du taux de réponse virologique soutenue (RVS), comparativement à l’interféron alfa-2b pégyulé et la ribavirine seuls, dans la cohorte totale (63 % et 66 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir vs 38 % dans le groupe témoin IFN α -2b pégyulé/RBV-48) des patients répartis au hasard ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l’étude (ensemble d’analyse intégral), ainsi qu’une diminution de la durée du traitement à 28 semaines chez les patients démontrant une réponse rapide (voir le tableau 9). Dans l’ensemble, le taux de réponse virologique soutenue était environ deux fois plus élevé chez les patients ayant reçu le bocéprévir avec l’IFN α -2b/RBV que dans le groupe témoin. Le taux de réponse virologique soutenue chez les sujets de race noire qui ont reçu le bocéprévir en association avec l’IFN α -2b pégyulé/RBV était de 42 % et de 53 %; ces taux étaient environ deux fois plus élevés que le taux de réponse virologique soutenue

observé dans le groupe témoin recevant l'IFN α -2b pégyulé/RBV-48 (23 %) (voir le tableau 9). Dans une analyse secondaire des patients ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou du placebo après une période de traitement préliminaire de quatre semaines avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV (population en intention de traiter modifiée), les taux de réponse virologique soutenue dans la cohorte totale étaient de 67 % et de 68 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir, comparativement à 40 % dans le groupe témoin recevant l'IFN α -2b pégyulé/RBV-48.

Tableau 9 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement, de rechute^a et d'abandon chez les patients n'ayant jamais été traités (SPRINT-2)

	Ensemble d'analyse intégral ^b		
	BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV (TAR)	BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48	IFN α -2b pégyulé/RBV-48 (témoin)
Cohorte 1 et cohorte 2 (tous les patients)	n = 368	n = 366	n = 363
Réponse virologique soutenue^c	63,3 %	66,1 %	37,7 %
Valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	
Δ RVS	25,6	28,4	
IC à 95 % pour Δ RVS	(18,6, 32,6)	(21,4, 35,3)	
Réponse à la fin du traitement^e (taux d'ARN du VHC indétectable)	70,9 %	75,7 %	52,6 %
Rechute	9,3 %	9,1 %	22,2 %
Abandon du traitement			
Pendant la période de traitement préliminaire	5 %	3 %	5 %
Après l'ajout du BOC/placebo	35 %	39 %	54 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	10 %	14 %	12 %
Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo	16 %	13 %	34 %
Traitement terminé	62 %	59 %	44 %
Suivi terminé	98 %	98 %	86 %
Décès	< 1 %	< 1 %	1 %
Cohorte 1 (race autre que noire)	n = 316	n = 311	n = 311
Réponse virologique soutenue^c	66,8 %	68,5 %	40,2 %
Valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	
Δ RVS	26,6	28,3	
IC à 95 % pour Δ RVS	(19,1, 34,1)	(20,8, 35,8)	
Réponse à la fin du traitement^e (taux d'ARN du VHC indétectable)	74,4 %	77,5 %	56,6 %
Rechute	9,1 %	7,8 %	22,8 %
Abandon du traitement			
Pendant la période de traitement préliminaire	4 %	4 %	5 %
Après l'ajout du BOC/placebo	32 %	36 %	50 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	10 %	14 %	12 %

	Ensemble d'analyse intégral ^b		
	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV (TAR)	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48	IFN α -2b péguylé/ RBV-48 (témoin)
Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo	14 %	11 %	31 %
Traitement terminé	65 %	61 %	48 %
Suivi terminé	97 %	98 %	86 %
Décès	< 1 %	< 1 %	1 %
Cohorte 2 (race noire)	n = 52	n = 55	n = 52
Réponse virologique soutenue^c	42,3 %	52,7 %	23,1 %
Valeur p ^d	0,0440	0,0035	
Δ RVS	19,2	29,7	
IC à 95 % pour Δ RVS	(1,6, 36,9)	(12,2, 47,1)	
Réponse à la fin du traitement^e (taux d'ARN du VHC indétectable)	50,0 %	65,5 %	28,8 %
Rechute	12,0 %	17,1 %	14,3 %
Abandon du traitement			
Pendant la période de traitement préliminaire	10 %	0 %	10 %
Après l'ajout du BOC/placebo	49 %	55 %	77 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	13 %	16 %	15 %
Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo	28 %	25 %	53 %
Traitement terminé	46 %	45 %	21 %
Suivi terminé	100 %	98 %	86 %
Décès	0 %	0 %	0 %

- a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.
- b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 1 097) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).
- c : Réponse virologique soutenue (RVS) : dernière valeur disponible pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En présence d'autres valeurs après la semaine de suivi 24, la dernière valeur disponible dans la période après la semaine de suivi 24 a été utilisée. En l'absence de telles valeurs pendant ou après la semaine de suivi 24, la valeur de la semaine de suivi 12 a été utilisée.
- d : On a eu recours au test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction des facteurs de stratification initiaux : charge virale (> 400 000 vs \leq 400 000 UI/mL) et génotype (1a vs 1b).
- e : Patients ayant répondu à la fin du traitement.

Réponse virologique soutenue selon la réponse obtenue pendant la période préliminaire

Lors des études cliniques, la période de traitement préliminaire au cours de laquelle l'association IFN α -2b péguylé/RBV a été administrée pendant quatre semaines a permis d'évaluer la réponse des patients à l'interféron immédiatement avant l'ajout du bocéprévir.

La réponse au traitement avec l'interféron (définie par une réduction \geq 1 log₁₀ de la charge virale à la semaine 4) constituait un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue. Les patients traités avec le bocéprévir qui ont répondu au traitement avec l'interféron à la semaine 4 présentaient des taux de réponse virologique soutenue de 81 % (203/252) dans le groupe BOC-TAR et de 79 % (200/254) dans le groupe BOC-IR48, comparativement à 52 % (134/260) chez les patients recevant le traitement standard. Les patients traités avec le bocéprévir qui présentaient une réduction inférieure à 1 log₁₀ de la charge virale à la semaine 4 du traitement (faible réponse au traitement avec l'interféron) ont obtenu des taux de réponse virologique

soutenue de 28 % (27/97) dans le groupe BOC-TAR et de 38 % (36/95) dans le groupe BOC-IR48, comparativement à 4 % (3/83) chez les patients recevant un traitement standard.

Réponse virologique soutenue selon le taux d'ARN du VHC à la semaine 8

Le traitement axé sur la réponse, d'après la réponse au traitement à la semaine 8, est aussi efficace que l'ajout du bocéprévir au traitement standard de 48 semaines. Parmi les patients du groupe BOC-TAR, 57 % (208/368) présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (patients démontrant une réponse rapide). En tenant compte des abandons, 44 % (162/368) des patients du groupe BOC-TAR ont atteint la semaine de traitement 24 et ont pu recevoir un traitement de courte durée (28 semaines) au moyen du bocéprévir en association avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV. Chez les patients présentant une réponse rapide au BOC-TAR, le taux de réponse virologique soutenue était semblable (156/162 ou 96 %) après 28 semaines de traitement à celui de la population appariée ayant reçu le BOC-IFN α -2b pégyulé/RBV-48 (p. ex., patients du groupe recevant le BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48 qui présentaient également un taux d'ARN du VHC indétectable de la semaine 8 à la semaine 24) (155/161 ou 96 %) (voir le tableau 10).

Tableau 10 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute chez les groupes expérimentaux présentant un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable de la semaine 8 à la semaine 24 chez les patients n'ayant jamais été traités de la cohorte totale

	Ensemble d'analyse intégral ^a			
	Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 ^b (patients présentant une réponse rapide)		Taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8 ^b (patients présentant une réponse tardive)	
	BOC-TAR ^c	BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV48	BOC-TAR ^c	BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV48
RVS^d (%) (n/N)	96 (156/162)	96 (155/161)	72 (59/82)	75 (55/73)
Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable) (%) (n/N)	100 (162/162)	99 (159/161)	80 (66/82)	90 (66/73)
Rechute^e (%) (n/N)	3 (5/161)	1 (2/157)	11 (7/66)	14 (9/64)

a : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 1 097) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b pégyulé, ribavirine ou bocéprévir).

b : Conformément au protocole de l'étude, les patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 et à tous les tests subséquents jusqu'à la semaine 24 ont cessé le traitement à la semaine 28 (durée du traitement assignée à l'aide du système de réponse vocale interactif [SRVI]).

c : BOC-TAR : Les patients ont reçu l'IFN α -2b pégyulé/RBV pendant 4 semaines, puis le BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN α -2b pégyulé/RBV comme suit : BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN α -2b pégyulé/RBV pendant 24 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (réponse rapide) et à tous les tests subséquents jusqu'à la semaine 24) ou BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN α -2b pégyulé/RBV pendant 24 semaines, puis placebo + IFN α -2b pégyulé/RBV pendant 20 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable de la semaine 8 à la semaine 24; mais indétectable à la semaine 24).

d : Réponse virologique soutenue : dernière valeur disponible pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En présence d'autres valeurs après la semaine de suivi 24, la dernière valeur disponible dans la période après la semaine de suivi 24 a été utilisée. En l'absence de telles valeurs pendant ou après la semaine de suivi 24, la valeur de la semaine de suivi 12 a été utilisée.

e : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

De même, les patients du groupe recevant le BOC-TAR qui présentaient un taux d'ARN du VHC détectable dans une des mesures de la semaine 8 à la semaine 24, mais un taux indétectable à la semaine 24 (82/368, 22 %), étaient considérés comme des patients présentant une réponse tardive au traitement; ceux-ci ont reçu un traitement initial de quatre semaines au moyen de l'IFN α -2b péguylé/RBV, puis un traitement de 24 semaines avec le BOC en association avec l'IFN α -2b péguylé/RBV et finalement un traitement de 20 semaines avec l'IFN α -2b péguylé/RBV seuls. Ces patients du groupe BOC-TAR, présentant une réponse tardive et assignés au groupe BOC-TAR recevant un traitement de 48 semaines, présentaient également un taux de réponse virologique soutenue (72 %, 59/82) comparable à celui observé chez les patients appariés du groupe BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48 (75 %, 55/73) (voir le tableau 10). Ces données appuient le concept selon lequel un traitement continu au moyen du bocéprévir ajouté au traitement standard avec l'IFN α -2b péguylé/RBV après la semaine 28 (tel que dans le groupe BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48) n'augmente pas le taux de réponse virologique soutenue chez les patients démontrant une réponse tardive et ayant reçu un traitement d'une durée totale de 48 semaines au moyen de l'IFN α -2b péguylé/RBV.

Réponse virologique soutenue selon les facteurs initiaux

Les taux de réponse virologique soutenue dans le groupe BOC-TAR et dans le groupe BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48, comparativement aux patients ayant reçu l'association IFN α -2b péguylé/RBV seule, pour chacun des facteurs initiaux suivants étaient : taux initial d'ARN du VHC > 400 000 UI/mL (62 % [208/336] et 65 % [220/341] vs 34 % [116/337]), maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) (41 % [14/34] et 52 % [22/42] vs 38 % [9/24]), cirrhose (F4) (31 % [5/16] et 42 % [10/24] vs 46 % [6/13]), infection par le génotype 1a (59 % [139/234] et 62 % [147/237] vs 34 % [78/227]) et infection par le génotype 1b (71 % [88/124] et 73 % [85/117] vs 40 % [48/121]).

Parmi les patients n'ayant jamais été traités atteints d'une hépatopathie avancée (F3/F4), le taux de réponse virologique soutenue était plus élevé chez les patients ayant reçu l'IFN α -2b péguylé/RBV pendant quatre semaines, puis le BOC/IFN α -2b péguylé/RBV pendant 44 semaines (52 %) que chez ceux ayant reçu le BOC-TAR (41 %). Ces conclusions reposent toutefois sur un petit échantillon de patients atteints de fibrose à un stade avancé.

Échecs thérapeutiques antérieurs : Patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur et patients ayant connu une rechute après un traitement associant l'interféron et la ribavirine (RESPOND-2)

Données démographiques, caractéristiques de la maladie et protocole de l'étude

L'étude RESPOND-2 (P05101) a été menée auprès de patients infectés par le génotype 1 du VHC déjà traités. Le tableau 11 résume le protocole et les données démographiques de l'étude clinique. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 1:2:2 et stratifiés selon leur réponse au traitement antérieur (rechute vs réponse partielle) et selon le sous-type de VHC (1a vs 1b).

Tableau 11 – Étude RESPOND-2 (P05101) : Résumé du protocole de l'étude

Protocole	Posologie et voie d'administration	Schéma thérapeutique ^a	Durée totale (semaines)	N ^{bre} de patients	Sexe H/F Race B/N/Autre Âge moyen (années) (plage)
Étude multicentrique de phase 3, menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j. IFN α -2b péguylé – 1,5 μ g/kg/semaine par voie sous-cutanée RBV – 600 mg à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose ajustée selon le poids)	<u>Témoin</u> IFN α -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (Pbo/IFN α -2b péguylé/RBV-44)	Pbo-44 IFN α -2b péguylé/RBV-48	80	58/22 67/12/1 52,9 (29-70)
		<u>TAR</u> IFN α -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-32) ^b OU (BOC + IFN α -2b péguylé/RBV-32/IFN α -2b péguylé/RBV-12) ^c	BOC-24 IFN α -2b péguylé/RBV-36 OU BOC-24 IFN α -2b péguylé/RBV-48	162	98/64 142/18/2 52,9 (29-74)
		<u>Non TAR</u> IFN α -2b péguylé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines + (BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-44)	BOC-44 IFN α -2b péguylé/RBV-48	161	112/49 135/19/7 52,3 (26-74)

BOC = bocéprévir; IFN α -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé; RBV = ribavirine; Pbo = placebo; f.p.j. = fois par jour; TAR = traitement axé sur la réponse (basé sur les résultats à la semaine 8); Race B/N/Autre = race blanche/noire/autre

a : Le chiffre indique le nombre de semaines de traitement.

b : Patients présentant une réponse rapide (taux indétectable d'ARN du VHC à la semaine 8).

c : Patients présentant une réponse tardive (taux détectable d'ARN du VHC à la semaine 8, mais indétectable à la semaine 12).

Règle de futilité : Le traitement a été interrompu chez tous les patients qui présentaient un taux plasmatique d'ARN du VHC détectable à la semaine 12.

Tableau 12 – Caractéristiques initiales des patients atteints d’une infection chronique par le génotype 1 du VHC ayant déjà connu un échec thérapeutique (RESPOND-2)

	BOC/IFNα-2b pégyulé/RBV (TAR) n = 162	BOC/IFNα-2b pégyulé/RBV-48 n = 161	IFNα-2b pégyulé/RBV-48 n = 80
<u>Taux plasmatique moyen d’ARN du VHC (log₁₀ copies/mL)</u>	6,63	6,69	6,52
<u>Charge virale (UI/mL)</u>			
≤ 400 000	4 %	4 %	8 %
> 400 000	96 %	96 %	92 %
<u>Sous-type de VHC (Trugene)^a</u>			
I (sous-type inconnu)	8 %	11 %	8 %
1a	46 %	48 %	48 %
1b	46 %	42 %	45 %
<u>Score METAVIR pour la fibrose^b</u>			
F0/1/2	74 %	72 %	76 %
F3/4	19 %	20 %	19 %
Données manquantes	7 %	8 %	5 %
<u>Réponse au traitement antérieur</u>			
Réponse partielle	35 %	36 %	36 %
Rechute	65 %	64 %	64 %
<u>Nombre initial de plaquettes (10⁹/L) (%)</u>			
< 150 000	13 %	12 %	13 %
≥ 150 000	87 %	88 %	88 %
<u>Taux initial de l’ALAT (%)</u>			
Normal	33 %	29 %	31 %
Élevé	67 %	71 %	69 %
<u>IFNα pégyulé administré dans le traitement antérieur</u>			
IFN α -2a pégyulé	49 %	42 %	53 %
IFN α -2b pégyulé	51 %	58 %	48 %
<u>Stéatose initiale^c (%)</u>			
0/1/2	87 %	93 %	93 %
3	4 %	1 %	1 %
4	0 %	0 %	1 %
Données manquantes	8 %	7 %	5 %

a : Le sous-type de VHC déterminé par la région 5NC (méthode TRUGENE), a été utilisé pour la stratification des patients.

b : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central. F0 = aucune fibrose, F1 = fibrose portale sans septa, F2 = quelques septa, F3 = nombreux septa sans cirrhose (fibrose en pont), F4 = cirrhose (fibrose à un stade avancé).

c : Histologie hépatique basée sur les observations du pathologiste au laboratoire central concernant le pourcentage de cellules remplies de lipides. Score 0 = 0 %, score 1 = > 0 % et ≤ 5 %, score 2 = > 5 % et ≤ 32 %, score 3 = > 32 % et ≤ 66 %, score 4 = > 66 %.

Au total, 3 % des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique recevaient des statines et 1 % recevaient un traitement de substitution des opioïdes.

Résultats de l'étude

L'ajout du bocéprévir à l'association IFN α -2b péguylé/RBV a entraîné une augmentation significative du taux de réponse virologique soutenue, comparativement à l'association IFN α -2b péguylé/RBV seule (59 % à 66 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir vs 21 % dans le groupe témoin IFN α -2b péguylé/RBV-48), chez les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (ensemble d'analyse intégral), ainsi qu'une diminution de la durée du traitement à 36 semaines chez de nombreux patients ayant déjà connu un échec thérapeutique (voir le tableau 13). Dans l'ensemble, le taux de réponse virologique soutenue était environ trois fois plus élevé chez les patients ayant reçu l'association BOC/IFN α -2b péguylé/RBV, comparativement au groupe témoin. Dans une analyse secondaire des patients ayant reçu au moins une dose de bocéprévir ou du placebo après une période de traitement préliminaire de quatre semaines avec l'association IFN α -2b péguylé/RBV (population en intention de traiter modifiée), les taux de réponse virologique soutenue étaient de 61 % à 67 % dans les groupes recevant un traitement comportant le bocéprévir, comparativement à 22 % dans le groupe témoin IFN α -2b péguylé/RBV-48.

Tableau 13 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute^a chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique

	Ensemble d'analyse intégral ^b		
	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV (TAR) n = 162	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48 n = 161	IFN α -2b péguylé/RBV-48 (témoin) n = 80
Réponse virologique soutenue^c	58,6 %	66,5 %	21,3 %
Valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	
Δ RVS	37,4	45,2	
IC à 95 % pour Δ RVS	(25,7, 49,1)	(33,7, 56,8)	
Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable)	70,4 %	77,0 %	31,3 %
Rechute	15,3 %	11,6 %	32,0 %
Abandon du traitement			
Pendant la période de traitement préliminaire	4 %	1 %	3 %
Après l'ajout du BOC/placebo	33 %	34 %	71 %
Abandon en raison d'effets indésirables après l'ajout du BOC/placebo	6 %	12 %	1 %
Échec thérapeutique après l'ajout du BOC/placebo	23 %	18 %	63 %
Traitement terminé	64 %	65 %	29 %
Suivi terminé	97 %	96 %	97 %
Décès	< 1 %	0	0

a : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

b : L'ensemble d'analyse intégral regroupait tous les patients répartis au hasard (n = 403) ayant reçu au moins une dose de tout médicament à l'étude (interféron alfa-2b péguylé, ribavirine ou bocéprévir).

c : Réponse virologique soutenue : dernière valeur disponible pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En présence d'autres valeurs après la semaine de suivi 24, la dernière valeur disponible dans la période après la semaine de suivi 24 a été utilisée. En l'absence de telles valeurs pendant ou après la semaine de suivi 24, la valeur de la semaine de suivi 12 a été utilisée.

d : On a eu recours au test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté selon les facteurs de stratification initiaux : réponse au traitement antérieur (parfois négative vs jamais négative) et génotype (1a vs 1b).

Réponse virologique soutenue selon la réponse au traitement antérieur et la réponse pendant la période préliminaire

Chez les patients ayant connu une rechute après un traitement antérieur, les taux de réponse virologique soutenue étaient de 69 % (72/105) dans le groupe BOC-TAR et de 75 % (77/103) dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48, comparativement à 29 % (15/51) dans le groupe IFN α -2b pégyulé/RBV. Les taux de rechute étaient de 14 % (12/83) dans le groupe BOC-TAR et de 10 % (9/86) dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48, comparativement à 32 % (7/22) dans le groupe IFN α -2b pégyulé/RBV. Chez les patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur, les taux de réponse virologique soutenue étaient de 40 % (23/57) dans le groupe BOC-TAR et de 52 % (30/58) dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48, comparativement à 7 % (2/29) dans le groupe IFN α -2b pégyulé/RBV. Les taux de rechute étaient de 18 % (5/28) dans le groupe BOC-TAR et de 14 % (5/35) dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48, comparativement à 33 % (1/3) dans le groupe IFN α -2b pégyulé/RBV.

La réponse au traitement avec l'interféron (définie par une réduction $\geq 1 \log_{10}$ de la charge virale à la semaine 4) constituait un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue chez les patients qui avaient connu une rechute après un traitement antérieur et chez ceux qui avaient partiellement répondu à un traitement antérieur. Les patients traités avec le bocéprévir qui ont répondu au traitement avec l'interféron à la semaine 4 ont obtenu des taux de réponse virologique soutenue de 73 % (80/110) dans le groupe BOC-TAR et de 79 % (90/114) dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48, comparativement à 25 % (17/67) chez les patients du groupe IFN α -2b pégyulé/RBV. Les patients traités avec le bocéprévir qui ont présenté une faible réponse au traitement avec l'interféron (définie par une réduction $\leq 1 \log_{10}$ de la charge virale à la semaine 4) ont obtenu des taux de réponse virologique soutenue de 33 % (15/46) dans le groupe BOC-TAR et de 34 % (15/44) dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48, comparativement à 0 % (0/12) chez les patients du groupe IFN α -2b pégyulé/RBV.

Réponse virologique soutenue selon le taux d'ARN du VHC à la semaine 8

Le traitement axé sur la réponse, d'après la réponse à la semaine 8, était aussi efficace que l'ajout du bocéprévir au traitement standard de 48 semaines. Quarante-six pour cent (74/162) des patients du groupe BOC-TAR et 52 % (84/161) des patients du groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48 ont présenté une réponse rapide au traitement (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8). Parmi les patients présentant une réponse rapide, 71 patients du groupe BOC-TAR avaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 12, contre 81 dans le groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48. Les patients du groupe BOC-TAR ayant répondu rapidement, qui ont reçu un traitement de 36 semaines (traitement initial de 4 semaines avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV, suivi d'un traitement de 32 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV), présentaient un taux de réponse virologique soutenue de 86 % (64/74), comparativement à 88 % (74/84) chez les patients appariés du groupe BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV-48 ayant reçu un traitement de 48 semaines (traitement initial de 4 semaines avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV, suivi d'un traitement de 44 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV) (voir le tableau 14).

Tableau 14 – Taux de réponse virologique soutenue, de réponse à la fin du traitement et de rechute dans les groupes expérimentaux présentant un taux d'ARN du VHC indétectable ou détectable à la semaine 8 chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique

	Taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8		Taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8	
	BOC-TAR ^a	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48	BOC-TAR ^a	BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48
Réponse virologique soutenue^b (%) (n/N)	86 (64/74)	88 (74/84)	40 (29/72)	43 (30/70)
Réponse à la fin du traitement (taux d'ARN du VHC indétectable) (%) (n/N)	97 (72/74)	96 (81/84)	56 (40/72)	57 (40/70)
Rechute^c (%) (n/N)	11 (8/71)	8 (6/80)	24 (9/38)	21 (8/38)

a : BOC-TAR – Les patients ont reçu l'IFN α -2b péguylé/RBV pendant 4 semaines, puis le BOC à 800 mg 3 f.p.j. + l'IFN α -2b péguylé/RBV comme suit : BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN α -2b péguylé/RBV pendant 32 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la semaine 8 (réponse rapide) et à la semaine 12) ou BOC à 800 mg 3 f.p.j. + IFN α -2b péguylé/RBV pendant 32 semaines, puis placebo + IFN α -2b péguylé/RBV pendant 12 semaines (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8; mais indétectable à la semaine 12).

b : Réponse virologique soutenue : dernière valeur disponible pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En présence d'autres valeurs après la semaine de suivi 24, la dernière valeur disponible dans la période après la semaine de suivi 24 a été utilisée. En l'absence de telles valeurs pendant ou après la semaine de suivi 24, la valeur de la semaine de suivi 12 a été utilisée.

c : Le taux de rechute correspondait à la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et un taux d'ARN du VHC détectable à la fin de la période de suivi parmi les patients qui présentaient un taux indétectable à la fin du traitement et pour qui il ne manquait aucune donnée à la fin de la période de suivi.

Chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse rapide au traitement (patients présentant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8), le taux de réponse virologique soutenu était de 40 % (29/72) dans le groupe BOC-TAR, comparativement à 43 % (30/70) dans la population appariée du groupe BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48 (voir le tableau 15). Trente-huit (38) patients du groupe BOC-TAR et 37 patients du groupe BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48 présentaient un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 8, puis indétectable à la semaine 12 (patients présentant une réponse tardive). Chez les patients du groupe BOC-TAR présentant une réponse tardive et ayant reçu un traitement initial de 4 semaines avec l'IFN α -2b péguylé/RBV, suivi d'un traitement de 32 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN α -2b péguylé/RBV et d'un traitement de 12 semaines avec l'IFN α -2b péguylé/RBV seuls, le taux de réponse virologique soutenue était de 76 % (29/38), comparativement à 62 % (23/37) dans la population appariée du groupe BOC/IFN α -2b péguylé/RBV-48 ayant reçu un traitement initial de 4 semaines avec l'IFN α -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement de 44 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN α -2b péguylé/RBV. Ces données démontrent que, chez les patients qui présentent une réponse tardive, un traitement de 36 semaines avec le bocéprévir en association avec l'IFN α -2b péguylé/RBV suivi d'un traitement de 12 semaines avec l'IFN α -2b péguylé/RBV est adéquat, et que le traitement avec le bocéprévir peut être écourté à 32 semaines chez les patients ayant déjà été traités.

Une différence a été observée entre le groupe BOC-TAR et le groupe BOC/IFN α -2b pégylé/RBV-48 quant au nombre de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue. Cette différence est attribuable à des déséquilibres dans la réponse au traitement observé parmi les patients de chacun des groupes ayant reçu un traitement identique avant la semaine 36.

Réponse virologique soutenue selon les facteurs initiaux

Les taux de réponse virologique soutenue dans le groupe BOC-TAR et dans le groupe BOC/IFN α -2b pégylé/RBV-48, comparativement aux patients ayant reçu l'IFN α -2b pégylé/RBV seuls, pour chacun des facteurs initiaux suivants étaient : taux initial d'ARN du VHC > 400 000 UI/mL (57 % [88/155] et 66 % [102/154] vs 19 % [14/74]), maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) (44 % [14/32] et 68 % [21/31] vs 13 % [2/15]), cirrhose (F4) (35 % [6/17] et 77 % [17/22] vs 0 % [0/10]), infection par le génotype 1a (53 % [50/94] et 64 % [61/96] vs 24 % [11/46]), et infection par le génotype 1b (67 % [44/66] et 70 % [43/61] vs 18 % [6/34]). Parmi les patients atteints d'une maladie hépatique à un stade avancé (F3/4) et ayant déjà connu un échec thérapeutique, les taux de réponse virologique soutenue étaient plus élevés chez les patients ayant reçu l'IFN α -2b pégylé/RBV pendant quatre semaines, puis le BOC/IFN α -2b pégylé/RBV pendant 44 semaines (68 %) que chez ceux ayant reçu le BOC-TAR (44 %). Ces conclusions reposent toutefois sur un petit échantillon de patients atteints de fibrose à un stade avancé.

Réponse virologique soutenue avec VICTRELIS[®] en association avec l'IFN α -2a pégylé/RBV
Dans une étude (P05685) menée chez des patients ayant déjà été traités et recevant VICTRELIS[®] en association avec l'IFN α -2a pégylé/RBV, les taux de réponse virologique soutenue correspondaient à ceux observés dans l'étude P05101 (RESPOND-2).

Patients ayant déjà connu un échec thérapeutique : Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur avec l'interféron et la ribavirine (PROVIDE)

L'étude PROVIDE (P05514) a été menée auprès de patients qui présentaient une infection par le génotype 1 du virus de l'hépatite C et qui avaient déjà été traités; le protocole de l'étude et les données démographiques sont présentés au tableau 15. Ces patients avaient reçu un traitement antérieur avec l'interféron alpha pégylé et la ribavirine d'une durée minimale de 12 semaines.

Tableau 15 – Protocole de l'étude, données démographiques et caractéristiques de la maladie

Protocole ^a	Posologie et voie d'administration ^b	Schéma thérapeutique	Durée du traitement (semaines)	N ^{bre} de patients (n = 168)	Données démographiques ^c Sexe (H/F) Race (B/N/Autre) Âge (années) (moyenne, plage)
Étude de prolongation multicentrique, menée au su et auprès d'un seul groupe	BOC – 800 mg par voie orale 3 f.p.j. IFN α -2b pégyulé – 1,5 μ g/kg/semaine par voie sous-cutanée RBV – 600 mg à 1 400 mg/jour par voie orale 2 f.p.j. (dose ajustée selon le poids)	IFN α -2b pégyulé/RBV – traitement préliminaire de 4 semaines ^d (si exigé par le protocole) BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV ^e – 44 semaines	44 à 48 semaines de traitement + 24 semaines de suivi (68 à 72 semaines)	N'ayant pas répondu à un traitement antérieur ^f (n = 52) Ayant partiellement répondu à un traitement antérieur (n = 85) Ayant connu une rechute après un traitement antérieur (n = 29) Autres patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (n = 2)	113/55 141/22/5 52,3 (25 à 73)

a : f. p. j. = fois par jour.

b : Les données démographiques correspondent à la totalité des patients recrutés; B/N/Autre = race blanche/noire/autre.

c : Traitement standard : interféron alfa-2b pégyulé (IFN α -2b pégyulé) et ribavirine (RBV).

d : Traitement : bocéprévir (BOC) en association avec l'interféron alfa-2b pégyulé (IFN α -2b pégyulé) et la ribavirine (RBV).

Au début de l'étude, dans le groupe de patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur, 65 % (34/52) présentaient une infection par le génotype 1a, 35 % (18/52) présentaient une infection par le génotype 1b et 6 % (3/52) étaient atteints de cirrhose et présentaient une moyenne géométrique de la charge virale de 6,53 log₁₀ UI/mL.

Résultats de l'étude

Les taux de réponse virologique soutenue des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur, qui avaient répondu partiellement à un traitement antérieur ou qui avaient connu une rechute après un traitement antérieur dans le cadre de l'étude initiale étaient de 38 % (20/52), 67 % (57/85) et de 93 % (27/29), respectivement, tandis que les taux de rechute étaient de 13 % (3/23), de 15 % (10/67) et de 0 % (0/27), respectivement.

Les résultats thérapeutiques obtenus dans le cadre de l'étude, y compris jusqu'à la fin de la période de suivi, sont présentés au tableau 16.

Tableau 16 – Pourcentage des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique^a qui ont obtenu un taux d'ARN du VHC indétectable^b

Traitement BOC/IFN α -2b péguylé/RBV (semaines)	Tous les patients traités ^c (N = 168)		
	Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur à la semaine 12 (%) ^d (n = 52)	Patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur (%) ^e (n = 85)	Patients ayant connu une rechute après un traitement antérieur (%) ^f (n = 29)
12	46 (24/52)	76 (65/85)	97 (28/29)
24	44 (23/52)	78 (66/85)	90 (26/29)
Fin du traitement ^g	44 (23/52)	82 (70/85)	97 (28/29)
Fin de la période de suivi ^{h,i}	38 (20/52)	67 (57/85)	93 (27/29)
Rechute ^j	13 (3/23)	15 (10/67)	0 (0/27)

- a : Les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique comprenaient ceux qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur, ceux qui avaient partiellement répondu à un traitement antérieur et ceux qui avaient connu une rechute après un traitement antérieur. Le nombre total de patients (N = 168) incluait cinq (5) « autres patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur » (soit des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur, mais qui ne satisfaisaient pas aux critères établis pour les autres catégories d'échec thérapeutique).
- b : Dans le cadre des études cliniques, le taux plasmatique d'ARN du VHC a été mesuré au moyen du test Roche COBAS TaqMan, dont la limite inférieure de quantification est de 25 UI/mL et la limite inférieure de détection est de 9,3 UI/mL.
- c : Tous les patients traités : population en intention de traiter. Patients (N) qui ont reçu au moins une dose d'un médicament à l'étude. Les patients qui ont cessé le traitement rapidement étaient considérés comme manquants (échecs thérapeutiques). Si les données d'un patient n'étaient pas disponibles pour la semaine 24 du suivi, les données de la semaine 12 du suivi (si disponibles) étaient reportées en aval.
- d : Patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur à la semaine 12 : patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue et présentant une réduction du taux d'ARN du VHC < 2 log₁₀ à la semaine 12.
- e : Patients ayant partiellement répondu à un traitement antérieur : patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue et présentant une réduction du taux d'ARN du VHC \geq 2 log₁₀ à la semaine 12, mais dont le taux était détectable à la fin du traitement.
- f : Patients ayant connu une rechute après un traitement antérieur : patients n'ayant pas obtenu une réponse virologique soutenue après un traitement antérieur d'au moins 12 semaines avec l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine, mais dont le taux d'ARN du VHC était indétectable à la fin du traitement.
- g : Fin du traitement : 44 semaines (patients recrutés dans les 2 semaines suivant la dernière dose d'interféron alfa-2b péguylé et de ribavirine) ou 48 semaines (patients recrutés après 2 semaines d'un traitement antérieur avec l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine) de traitement au moyen du bocéprévir en association avec l'interféron alfa-2b péguylé et la ribavirine; traitement préliminaire de 4 semaines suivi du traitement de 44 semaines.
- h : Fin de la période de suivi : 24 semaines.
- i : Réponse virologique soutenue : dernière valeur disponible pendant le suivi ou après la semaine de suivi 24. En présence d'autres valeurs après la semaine de suivi 24, la dernière valeur disponible dans la période après la semaine de suivi 24 a été utilisée. En l'absence de telles valeurs pendant ou après la semaine de suivi 24, la valeur de la semaine de suivi 12 a été utilisée.
- j : Le taux de rechute correspondait au pourcentage de patients qui présentaient un taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement, mais détectable à la fin de la période de suivi. Le taux était calculé en fonction des patients pour lesquels toutes les données étaient disponibles à la fin de la période de suivi.

Dans le sous-groupe de patients qui n'avaient pas répondu au traitement au cours de l'étude initiale, 38 % (20/52) ont obtenu une réponse virologique soutenue et 13 % (3/23) ont connu une rechute. Chez les patients ne faisant pas partie du sous-groupe de patients n'ayant pas répondu au

traitement au cours de l'étude initiale, 67 % (57/85) ont obtenu une réponse virologique soutenue et 15 % (10/67) ont connu une rechute.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Électrocardiogramme (ECG)

Trente-six (36) adultes en santé ont été admis à une étude à quatre volets, avec permutation, menée à l'insu de l'investigateur, à doses multiples, contrôlée par placebo et comparateur actif et avec répartition aléatoire parmi lesquels 31 patients ont terminé l'étude. Chacun des traitements consistait en un traitement oral de 5 jours au moyen : A) du bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j.; B) du bocéprévir à 1 200 mg 3 f.p.j.; C) de la moxifloxacine à 400 mg 1 f.p.j.; et D) d'un placebo, accompagné d'une période de sevrage de sept jours entre chacune des périodes de traitement. Le groupe de traitement recevant la moxifloxacine a permis de valider le protocole de l'étude, car c'est au moyen de ce traitement que la prolongation de l'intervalle moyen QT/QTc a été mesurée. Le bocéprévir n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTcF à la dose de 800 mg (dose thérapeutique) ou de 1 200 mg, comparativement au placebo. Ni la dose de 800 mg ou de 1 200 mg de bocéprévir n'ont été liées à des effets d'importance clinique sur la conduction cardiaque.

Aux concentrations maximales moyennes de 1 690 et de 1 940 ng/mL du bocéprévir, atteintes 2 heures après l'administration de 800 mg et de 1 200 mg, les augmentations moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, étaient de 4,5 et de 0,3 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 7,3 et de 3,1 ms, respectivement. Les augmentations maximales moyennes de l'intervalle QTcF ajusté en fonction du placebo, ont été notées 4 heures après l'administration de la dose et elles étaient de 5,8 et de 2,9 ms avec des limites supérieures de l'IC à 95 % de 8,7 et de 5,7 ms, respectivement. Par conséquent, dans cette étude permettant de déceler de faibles effets, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'intervalle QTc le plus long, ajusté en fonction du placebo et corrigé par rapport aux valeurs initiales, conformément à une méthode de correction individuelle, était inférieure à 10 ms, soit le seuil réglementaire. La dose de 1 200 mg est reliée à une augmentation maximale d'environ 15 % de l'exposition au bocéprévir, ce qui pourrait ne pas inclure les expositions imputables à l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou à l'administration chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Cependant, aux doses étudiées lors de l'étude rigoureuse sur l'intervalle QT, il ne semblait pas y avoir de lien entre la concentration et l'intervalle QT. On ne s'attend donc à aucun effet sur l'intervalle QTc dans les cas d'exposition plus élevée.

Lors de l'analyse distincte de l'intervalle QTcF chez l'homme et la femme, des résultats similaires ont été obtenus. Aucune différence entre les hommes et les femmes n'a été observée quant aux effets liés à l'administration du placebo et du bocéprévir aux doses de 800 mg et de 1 200 mg.

Pharmacocinétique

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Le tableau 17 présente le profil pharmacocinétique du bocéprévir administré à des sujets en santé et à des patients infectés par le VHC, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques de la population de l'étude. En général, les résultats pharmacocinétiques étaient similaires chez les sujets en santé et chez les patients infectés par le VHC.

Tableau 17 – Paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir chez les sujets en santé, chez les patients infectés par le VHC et estimations pharmacocinétiques de population

Paramètres pharmacocinétiques	Patients infectés par le VHC (800 mg) ^a	Estimations pharmacocinétiques de population (patients infectés par le VHC; 800 mg)	Patients en santé (800 mg) ^b
C_{max} (ng/mL)	1 013	1 084	1 723
ASC (ng • h/mL)	4 403	4 642	5 408
C_{min} (ng/mL)	213	218	88
$T_{1/2}$ (h)	-	-	3
T_{max} (h)	2	1,90	2
CL/F (L/h)	182	172	159
Vc/F	207	196	-
Vd/F (L)	-	-	717

a : Prédiction individuelle des évaluations pharmacocinétiques de population à partir de quelques données.

b : Paramètres obtenus à l'aide d'une analyse non compartimentale.

Absorption

Effets des aliments sur l'absorption orale

Le tableau 18 présente les paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir à la suite de l'administration à jeun ou avec des aliments (riches en matières grasses) chez des sujets en santé. Après son administration avec des aliments chez des sujets en santé, le bocéprévir a rapidement été absorbé, le T_{max} médian étant d'environ 2 heures. *In vitro*, le bocéprévir s'est avéré un substrat de la glycoprotéine P. On n'a observé aucun effet relié à la dose perceptible sur le T_{max} . À l'état d'équilibre, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} moyennes du bocéprévir ont augmenté de façon inférieure et non proportionnelle à la dose et les expositions individuelles se chevauchaient substantiellement à des doses de 800 mg et de 1 200 mg, ce qui semble indiquer une absorption réduite à des doses plus élevées. Le modèle logarithmique de série montre une augmentation de l'exposition au médicament de 27 % à 38 % entre des doses de 800 mg et 1 200 mg trois fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint environ un jour après l'administration trois fois par jour du médicament.

Tableau 18 – Paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir après l'administration à jeun ou avec des aliments (riches en matières grasses) chez des adultes en santé

Paramètres pharmacocinétiques	À jeun	Avec des aliments (riches en matières grasses)	Rapport estimé (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC (ng • h/mL)	4 210	6 350	161	131-198
C_{max} (ng/mL)	1 370	1 710	148	102-216
T_{max} (h)	1,5	3,5	-	-
$T_{1/2}$ (h)	3,58	3	-	-

D'après l'ASC, l'administration du bocéprévir avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun, a augmenté la biodisponibilité orale de 40 % à 60 %. L'administration du bocéprévir avec des aliments a également retardé modestement le T_{max} médian d'environ 1 heure à environ 2 heures. Le type de repas et le moment de la prise par rapport au repas n'ont pas modifié de façon importante l'augmentation de l'exposition au médicament.

Distribution

Le volume de distribution apparent (Vd/F) moyen chez les sujets nourris a montré une distribution importante, soit d'environ 717 L (n = 71). Le bocéprévir ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques chez l'humain. La fraction libre moyenne du bocéprévir dans le plasma était similaire chez les sujets en santé et chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (IRST).

Métabolisme

Les données cliniques montrent que le bocéprévir est rapidement transformé en métabolite cétonique inactif. Ce métabolite s'est avéré inactif en tant qu'inhibiteur de la sérine protéase dans une étude *in vitro* réalisée avec la protéase NS3/4A du VHC recombinant. Le T_{max} médian de ce métabolite était d'environ 3 heures. Ce métabolite est présent dans le plasma avec le bocéprévir selon un rapport d'environ 4:1 à une dose de 800 mg. D'après l'ensemble des données *in vitro* connues et les études cliniques sur les interactions médicamenteuses, il semble que, du point de vue clinique, le métabolisme du bocéprévir soit principalement assuré par les enzymes aldocétoréductase (AKR) et, dans une faible mesure, par une oxydation régie par les isoenzymes 3A4 et 3A5. Le profil des dérivés médicamenteux dans le plasma, l'urine et les fèces a montré que le bocéprévir marqué au ^{14}C est largement métabolisé chez l'humain. En effet, plus de soixante métabolites ont été décelés chez l'humain. La transformation métabolique peut être associée à une ou plusieurs des cinq régions dans la molécule. La principale voie de biotransformation comporte une réduction du second groupement carbonyle de l'extrémité carboxamide, qui compte pour au moins ~22 % de la dose excrétée dans l'urine et les fèces. Parmi les autres voies métaboliques, on compte l'oxydation, le clivage, la dimérisation et une combinaison de ces processus, y compris la réduction. La plupart des métabolites obtenus par voie oxydative ont été excrétés dans les fèces. Environ 8 % de la dose de médicament a été décelée dans les fèces sous forme inchangée.

Excrétion

La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination du bocéprévir était d'environ 3,0 heures (n = 71). La demi-vie d'élimination moyenne tendait à varier entre les études, et elle était associée à un coefficient de variation (CV) élevé de 90 %. Dans bon nombre d'études, la CL/F moyenne du bocéprévir était d'environ 159 L/h. L'accumulation du bocéprévir était minime après l'administration du médicament trois fois par jour pendant plusieurs jours, et l'état d'équilibre a été atteint après environ un jour à cette posologie. Dans une étude clinique réalisée avec le bocéprévir marqué au ^{14}C , une moyenne totale de 88,2 % de la dose du médicament radiomarqué a été récupérée dans l'urine et les fèces 168 heures après l'administration d'une dose orale unique de 800 mg. La dose radiomarquée récupérée dans l'urine et les fèces comptait pour environ 9,28 % et 78,9 % de la dose, respectivement, avec environ 3 % et 8 % de la dose radiomarquée éliminée sous forme de bocéprévir dans l'urine et les fèces, respectivement. La plus grande partie de la dose radiomarquée a été excrétée dans l'urine au cours des douze premières heures. Par conséquent, il est vraisemblable de croire que la majorité des métabolites excrétés dans les fèces après l'administration du bocéprévir marqué au ^{14}C doivent provenir du médicament absorbé.

Interactions médicament-médicament

Le bocéprévir est un inhibiteur puissant du CYP3A4/5. L'exposition aux médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4/5 peut être accrue lorsque ces médicaments sont administrés avec le bocéprévir, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et les effets indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le bocéprévir n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2A6, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP2E1 *in vitro*. En outre, le BOC n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4/5 *in vitro*.

Le bocéprévir est métabolisé principalement par l'aldo-cétoréductase (AKR). Dans les études sur les interactions médicamenteuses menées avec le diflunisal et l'ibuprofène, deux inhibiteurs de l'AKR, l'exposition au bocéprévir n'a pas connu de hausse significative importante sur le plan clinique. Le bocéprévir peut être administré conjointement avec des inhibiteurs de l'AKR.

Le bocéprévir est partiellement métabolisé par le CYP3A4/5. C'est aussi un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante du bocéprévir et de médicaments qui exercent un effet inducteur ou inhibiteur sur le CYP3A4/5 peut diminuer ou augmenter l'exposition au bocéprévir. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques du bocéprévir et, par conséquent, son efficacité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec le bocéprévir et les médicaments qui sont le plus susceptibles d'être administrés conjointement avec le bocéprévir. Le tableau 19 résume les effets de l'administration conjointe avec d'autres médicaments sur la pharmacocinétique (ASC, C_{max} et C_{min}) du BOC, tandis que le tableau 20 résume les effets du bocéprévir sur d'autres médicaments. Pour obtenir de plus amples renseignements sur les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Tableau 19 – Interactions médicamenteuses; paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir en présence de médicaments concomitants

Médicaments concomitants	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique*	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			Variation de la C_{max} moyenne	Variation de l'ASC moyenne	Variation de la C_{min} moyenne
Antidépresseurs							
escitalopram	Dose unique de 10 mg	800 mg 3 f.p.j. × 11 jours	9	↔	0,91 (0,81 à 1,02)	1,02 (0,96 à 1,08)	S.O.
Antifongiques							
kétoconazole	400 mg 2 f.p.j. × 6 jours	Dose unique de 400 mg	12	↑	1,41 (1,00 à 1,97)	2,31 (2,00 à 2,67)	S.O.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase							
atorvastatine	Dose unique de 40 mg	800 mg 3 f.p.j. × 7 jours	10	↔	1,04 (0,89 à 1,21)	0,95 (0,90 à 1,01)	S.O.
pravastatine	Dose unique de 40 mg	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	9	↔	0,93 (0,83 à 1,04)	0,94 (0,88 à 1,01)	S.O.

Médicaments concomitants	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique*	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			Variation de la C _{max} moyenne	Variation de l'ASC moyenne	Variation de la C _{min} moyenne
Immunosuppresseurs							
cyclosporine	Dose unique de 100 mg	Dose unique de 800 mg	10	↔	1,08 (0,97 à 1,20)	1,16 (1,06 à 1,26)	S.O.
sirolimus	Dose unique de 2 mg	800 mg 3 f.p.j. x 9 jours	11	↔	0,94 (0,82 à 1,07)	0,95 ^a (0,89 à 1,01)	1,21 ^b (1,00 à 1,47)
tacrolimus	Dose unique de 0,5 mg	Dose unique de 800 mg	10	↔	0,97 (0,84 à 1,13)	1,00 (0,95 à 1,06)	S.O.
Antiviraux contre le VIH							
atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg 1 f.p.j. x 22 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	11	↔	0,93 (0,80 à 1,08)	0,95 (0,87 à 1,05)	0,82 (0,68 à 0,98)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg 2 f.p.j. x 22 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	11	↓	0,75 (0,67 à 0,85)	0,68 (0,65 à 0,72)	0,65 (0,56 à 0,76)
éfavirenz	600 mg 1 f.p.j. x 16 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	12	↓	0,92 (0,78 à 1,08)	0,81 (0,75 à 0,89)	0,56 (0,42 à 0,74)
étravirine	200 mg 2 f.p.j. x 11 à 14 jours	800 mg 3 f.p.j. x 11 à 14 jours	20	↔	1,10 (0,94 à 1,29)	1,10 (0,94 à 1,28)	0,88 ^b (0,66 à 1,17)
lopinavir/ ritonavir	400 mg/100 mg 2 f.p.j. x 22 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	13	↓	0,50 (0,45 à 0,55)	0,55 (0,49 à 0,61)	0,43 (0,36 à 0,53)
raltégravir	400 mg aux 12 heures x 6 jours	800 mg aux 8 heures x 6 jours	11	↔	0,96 (0,88 à 1,05)	0,98 ^a (0,90 à 1,08)	0,74 ^b (0,47 à 1,16)
rilpivirine	25 mg aux 24 heures x 11 jours	800 mg 3 f.p.j. x 11 jours	20	↔	0,98 (0,89 à 1,08)	0,94 ^a (0,88 à 1,00)	1,04 ^b (0,93 à 1,16)
ritonavir	100 mg 1 f.p.j. x 12 jours	400 mg 3 f.p.j. x 15 jours	12	↓	0,73 (0,57 à 0,93)	0,81 (0,73 à 0,91)	1,04 (0,62 à 1,75)
ténofovir	300 mg 1 f.p.j. x 7 jours	800 mg 3 f.p.j. x 7 jours	17	↔	1,05 (0,98 à 1,12)	1,08 (1,02 à 1,14)	1,08 (0,97 à 1,20)
IFN α -2b péguylé	1,5 μ g/kg par voie s.-c. 1 fois par semaine x 2 semaines	400 mg 3 f.p.j. x 1 semaine	10	↔	0,88 (0,66 à 1,18)	1,00 (0,89 à 1,13)	S.O.

Médicaments concomitants	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique*	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			Variation de la C _{max} moyenne	Variation de l'ASC moyenne	Variation de la C _{min} moyenne
Autres médicaments							
buprénorphine/ naloxone	buprénorphine : 8 à 24 mg + naloxone : 2 à 6 mg 1 f.p.j. x 6 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	11	↔	0,82 (0,71 à 0,94)	0,88 (0,76 à 1,02)	0,95 (0,70 à 1,28)
ibuprofène	600 mg 3 f.p.j. x 6 jours	Dose orale unique de 400 mg	12	↔	0,94 (0,67 à 1,32)	1,04 (0,90 à 1,20)	S.O.
diflunisal	250 mg 2 f.p.j. x 7 jours	800 mg 3 f.p.j. x 12 jours	12	↔	0,86 (0,56 à 1,32)	0,96 (0,79 à 1,17)	1,31 (1,04 à 1,65)
méthadone	20 à 150 mg 1 f.p.j. x 6 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	10	↓	0,62 (0,53 à 0,72)	0,80 (0,69 à 0,93)	1,03 (0,75 à 1,42)
oméprazole	40 mg 1 f.p.j. x 5 jours	800 mg 3 f.p.j. x 5 jours	24	↔	0,94 (0,86 à 1,02)	0,92 (0,87 à 0,97)	1,17 ^b (0,97 à 1,42)

* Interaction de VICTRELIS[®] avec d'autres produits médicinaux (variation du rapport moyen estimé de VICTRELIS[®] en association avec le médicament administré conjointement /VICTRELIS[®] seul) : ↓ correspond à une diminution du rapport moyen estimé supérieure à 20 %; ↑ correspond à une augmentation du rapport moyen estimé supérieure à 25 %; « aucun effet » (↔) correspond à une diminution du rapport moyen estimé inférieure ou égale à 20 % ou à une augmentation du rapport moyen estimé inférieure ou égale à 25 %.

BOC = bocéprévir; IC = intervalle de confiance; IFN α -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé
f.p.j. = fois par jour; s.-c. = sous-cutanée; S.O. = sans objet

a : ASC_{0-fin}

b : C_{8 heures}

Tableau 20 – Interactions médicamenteuses; paramètres pharmacocinétiques des médicaments concomitants administrés avec le bocéprévir

Médicaments concomitants	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique*	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			Variation de la C _{max} moyenne	Variation de l'ASC moyenne	Variation de la C _{min} moyenne
Antidépresseurs							
escitalopram	Dose unique de 10 mg	800 mg 3 f.p.j. × 11 jours	9	↓	0,81 (0,76 à 0,87)	0,79 (0,71 à 0,87)	S.O.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase							
atorvastatine	Dose unique de 40 mg	800 mg 3 f.p.j. × 7 jours	10	↑	2,66 (1,81 à 3,90)	2,30 (1,84 à 2,88)	S.O.
pravastatine	Dose unique de 40 mg	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	9	↑	1,49 (1,03 à 2,14)	1,63 (1,01 à 2,62)	S.O.
Immunosuppresseurs							
cyclosporine	Dose unique de 100 mg	800 mg 3 f.p.j. × 7 jours	10	↑	2,01 (1,69 à 2,40)	2,68 (2,38 à 3,03)	S.O.
sirolimus	Dose unique de 2 mg	800 mg aux 8 heures x 9 jours	11	↑	4,84 (3,99 à 5,88)	8,12 (7,08 à 9,32) ^a	S.O.
tacrolimus	Dose unique de 0,5 mg	800 mg 3 f.p.j. × 11 jours	10	↑	9,90 (7,96 à 12,3)	17,1 (14,0 à 20,8)	S.O.
Contraceptifs oraux							
drospirénone/ éthinyloestradiol	drospirénone : 3 mg 1 f.p.j. + éthinyloestradiol : 0,02 mg 1 f.p.j. × 14 jours	800 mg 3 f.p.j. × 7 jours	16	↑ ↓	<u>drospirénone :</u> 1,57 (1,46 à 1,70) <u>éthinyloestradiol :</u> -1,00 (0,91 à 1,10)	<u>drospirénone :</u> 1,99 (1,87 à 2,11) <u>éthinyloestradiol :</u> 0,76 (0,73 à 0,79)	S.O.
noréthindrone/ éthinyloestradiol	noréthindrone : 1 mg + éthinyloestradiol : 0,035 mg 1 f.p.j. x 21 jours	800 mg 3 f.p.j. x 28 jours	20	↔ ↓	<u>noréthindrone :</u> 0,83 (0,76 à 0,90) <u>éthinyloestradiol :</u> 0,79 (0,75 à 0,84)	<u>noréthindrone :</u> 0,96 (0,87 à 1,06) <u>éthinyloestradiol :</u> 0,74 (0,68 à 0,80)	S.O.
Sédatifs/hypnotiques							
midazolam	Dose orale unique de 4 mg	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	12	↑	2,77 (2,36 à 3,25)	5,30 (4,66 à 6,03)	S.O.
Antiviraux contre le VIH							
atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg 1 f.p.j. × 22 jours	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	11	↓	<u>Atazanavir :</u> 0,75 (0,64 à 0,88) <u>Ritonavir :</u> 0,73 (0,64 à 0,83)	<u>Atazanavir :</u> 0,65 ^b (0,55 à 0,78) <u>Ritonavir :</u> 0,64 (0,58 à 0,72)	<u>Atazanavir :</u> 0,51 (0,44 à 0,61) <u>Ritonavir :</u> 0,55 (0,45 à 0,67)

Médicaments concomitants	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique*	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			Variation de la C _{max} moyenne	Variation de l'ASC moyenne	Variation de la C _{min} moyenne
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg 2 f.p.j. × 22 jours	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	11	↓	<u>Darunavir</u> : 0,64 (0,58 à 0,71) <u>Ritonavir</u> : 0,87 (0,76 à 1,00)	<u>Darunavir</u> : 0,56 ^b (0,51 à 0,61) <u>Ritonavir</u> : 0,73 (0,68 à 0,79)	<u>Darunavir</u> : 0,41 (0,38 à 0,45) <u>Ritonavir</u> : 0,55 (0,52 à 0,59)
éfavirenz	600 mg 1 f.p.j. × 16 jours	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	12	↑	1,11 (1,02 à 1,20)	1,20 (1,15 à 1,26)	S.O.
étravirine	200 mg 2 f.p.j. x 11 à 14 jours	800 mg 3 f.p.j. x 11 à 14 jours	20	↓	0,76 (0,68 à 0,85)	0,77 (0,66 à 0,91)	0,71 (0,54 à 0,95)
lopinavir/ ritonavir	400 mg/100 mg 2 f.p.j. × 22 jours	800 mg 3 f.p.j. × 6 jours	13	↓	Lopinavir : 0,70 (0,65 à 0,77) Ritonavir : 0,88 (0,72 à 1,07)	Lopinavir : 0,66 ^b (0,60 à 0,72) Ritonavir : 0,78 (0,71 à 0,87)	Lopinavir : 0,57 (0,49 à 0,65) Ritonavir : 0,58 (0,52 à 0,65)
ténofovir	300 mg 1 f.p.j. × 7 jours	800 mg 3 f.p.j. × 7 jours	17	↔	1,32 (1,19 à 1,45)	1,05 (1,01 à 1,09)	S.O.
IFN α -2b péguylé	1,5 μ g/kg par voie s.-c. 1 fois par semaine × 2 semaines	200 mg ou 400 mg 3 f.p.j. × 1 semaine	10	↔	S.O.	0,99 ^{c,d} (0,83 à 1,17)	S.O.
raltégravir	Dose unique de 400 mg	800 mg 3 f.p.j. x 10 jours	21	↔	1,11 (0,91 à 1,36)	1,04 (0,88 à 1,22)	0,75 ^e (0,45 à 1,23)
rilpivirine	25 mg aux 24 heures x 11 jours	800 mg 3 f.p.j. x 11 jours	20	↑	1,15 (1,04 à 1,28)	1,39 ^b (1,27 à 1,52)	1,51 (1,36 à 1,68)
Autres médicaments							
buprénorphine/ naloxone	buprénorphine : 8 à 24 mg + naloxone : 2 à 6 mg 1 f.p.j. x 6 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	2 1	↑ ↑	buprénorphine : 1,18 (0,93 à 1,50) naloxone : 1,09 (0,79 à 1,51)	buprénorphine ^f : 1,19 (0,91 à 1,57) naloxone : 1,33 (0,90 à 1,98)	buprénorphine : 1,31 (0,95 à 1,79) naloxone : S.O.
digoxine	Dose unique de 0,25 mg	800 mg 3 f.p.j. x 10 jours	1 6	↔	1,18 (1,07 à 1,31)	1,19 (1,12 à 1,27)	S.O.

Médicaments concomitants	Posologie		n	Variation de la pharmacocinétique*	Rapport estimé (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du BOC avec ou sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
	Médicaments concomitants	BOC			Variation de la C _{max} moyenne	Variation de l'ASC moyenne	Variation de la C _{min} moyenne
méthadone	20 à 150 mg 1 f.p.j. x 6 jours	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	1 0	↔ ↓	R-méthadone : 0,90 (0,71 à 1,13) S-méthadone : 0,83 (0,64 à 1,09)	R-méthadone : 0,85 (0,74 à 0,96) S-méthadone : 0,78 (0,66 à 0,93)	R-méthadone : 0,81 (0,66 à 1,00) S-méthadone : 0,74 (0,58 à 0,95)
oméprazole	40 mg 1 f.p.j. x 5 jours	800 mg 3 f.p.j. x 5 jours	2 4	↔	1,03 (0,85 à 1,26)	1,06 (0,90 à 1,25)	1,12 ^d (0,75 à 1,67)
prednisone	Dose unique de 40 mg	800 mg 3 f.p.j. x 6 jours	1 2	↑ ↑	prednisone : 0,99 (0,94 à 1,04) prednisolone : 1,16 (1,09 à 1,24)	prednisone : 1,22 (1,16 à 1,28) prednisolone : 1,37 (1,31 à 1,44)	prednisone : S.O. prednisolone : S.O.

* Interaction de VICTRELIS[®] avec d'autres produits médicinaux (variation du rapport moyen estimé de VICTRELIS[®] en association avec le médicament administré conjointement /VICTRELIS[®] seul) : ↓ correspond à une diminution du rapport moyen estimé supérieure à 20 % ; ↑ correspond à une augmentation du rapport moyen estimé supérieure à 25 % ; « aucun effet » (↔) correspond à une diminution du rapport moyen estimé inférieure ou égale à 20 % ou à une augmentation du rapport moyen estimé inférieure ou égale à 25 %.

BOC = bocéprévir; IC = intervalle de confiance; IFN α -2b péguylé = interféron alfa-2b péguylé
f.p.j. = fois par jour; s.-c. = sous-cutanée; S.O. = sans objet

a : ASC_{0-inf}

b : ASC_{0-fin}

c : 0 à 168 heures

d : ASC rapportée pour les cohortes regroupées de patients recevant 200 mg et 400 mg

e : C_{8 heures}

f : ASC, N = 9

Pharmacocinétique de population

Dans les études de phase 3, les analyses pharmacocinétiques de population vérifiaient systématiquement la présence d'effets importants sur la clairance générale, le volume de distribution et le taux d'absorption pour les caractéristiques suivantes : état de santé (patients infectés par le VHC vs sujets en santé), données démographiques (sexe, race noire ou asiatique, âge, poids et IMC), fonction hépatique (ASAT, ALAT) et fonction rénale (clairance de la créatinine). Les données démographiques et les mesures des fonctions rénale ou hépatique n'ont pas influencé la clairance générale et le volume de distribution, alors que le sexe a influé sur la clairance et le taux d'absorption, et l'état de santé, sur le volume central. Ces effets se situaient nettement à l'intérieur de la plage de variabilité estimée de l'exposition au bocéprévir d'un sujet à l'autre et pour un même sujet; par conséquent, ils n'ont pas été jugés cliniquement pertinents.

Populations et situations particulières

Sexe, âge, poids corporel, taille et indice de masse corporelle

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 2, le sexe, le poids corporel, la taille et l'IMC n'ont exercé aucun effet significatif sur la CL/F ou le Vd/F du bocéprévir; cependant, on a observé un effet sur la CL/F lié à l'âge. On a estimé que cet effet sur la CL/F était de -0,291, ce qui montre une différence minime dans la CL/F liée à l'âge. Dans l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3, aucun effet lié à l'âge n'a été observé. Cependant, on a constaté des effets sur la clairance et sur l'absorption liés au sexe. Ces effets se situaient nettement à l'intérieur de la plage de variabilité estimée de l'exposition au bocéprévir d'un sujet à l'autre et pour un même sujet, ainsi qu'à l'intérieur des limites cliniques de comparaison; par conséquent, ils n'ont pas été jugés cliniquement pertinents.

Race

À la dose clinique cible de 800 mg administrée trois fois par jour avec des aliments, le bocéprévir a été administré pendant 7 jours à six patients de race blanche et à six patients japonais en santé, appariés selon l'âge, le poids et la taille. De façon générale, les paramètres pharmacocinétiques du bocéprévir étaient similaires chez les sujets de races blanche et japonaise après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples avec des aliments ou à jeun; aucune accumulation de bocéprévir notable n'a été observée dans le plasma, et une CL/F similaire a été notée chez les sujets blancs et japonais. À la dose clinique cible de 800 mg administrée trois fois par jour avec des aliments, l'ASC et la C_{max} moyennes à l'état d'équilibre chez les sujets japonais étaient inférieures de 14 % et de 5 %, respectivement, comparativement aux sujets blancs appariés, et elles étaient nettement à l'intérieur des limites inférieures apparentes de la signification clinique. L'analyse des données regroupées normalisées en fonction de la dose indiquait que l'ASC et la C_{max} moyennes à l'état d'équilibre du bocéprévir augmentaient de façon inférieure et non proportionnelle à la dose, tant chez les sujets japonais que ceux de race blanche, après l'administration de doses multiples de bocéprévir de 200 mg, de 400 mg et de 800 mg. L'administration du bocéprévir avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun, a entraîné une augmentation de l'exposition au médicament tant chez les sujets blancs que japonais, cette exposition accrue s'avérant plus apparente à des doses plus élevées. Après l'administration d'une dose unique de 800 mg, le rapport moyen estimé pour l'ASC variait de 142 % à 196 % chez les sujets nourris vs les sujets à jeun. Le bocéprévir doit être administré avec des aliments, et aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes d'origine japonaise. Dans une étude de phase 1, l'ASC et la C_{max} moyennes étaient inférieures chez les sujets de race noire, comparativement aux sujets d'une autre race. Cependant, l'échantillon évalué pendant cette étude était de très petite taille. D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 2, la race n'exerce aucun effet significatif sur la CL/F ou le Vd/F du bocéprévir. Les sujets d'origine autre que caucasienne de cette sous-analyse n'étaient pas représentatifs des sujets de race noire, car ils comptaient trop peu de sujets de cette race parmi eux, mais ils comprenaient des sujets de l'ensemble des races autres que blanche. L'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3 indique que la race noire ou asiatique ne constituait pas une covariable significative de la pharmacocinétique du bocéprévir.

Insuffisance hépatique

Une étude a été menée en vue d'évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique du bocéprévir chez les patients atteints à divers degrés d'insuffisance hépatique. Une dose unique de 400 mg de bocéprévir (forme pharmaceutique originale) a été administrée aux adultes à jeun non infectés par le VHC, hommes et femmes, atteints d'insuffisance légère (score de Child-Pugh : 5-6), modérée (score de Child-Pugh : 7-9) et grave (score de Child-Pugh : 10-12) ainsi qu'aux sujets appariés ayant une fonction hépatique normale. En présence d'une intensification de la gravité de l'insuffisance hépatique, on a observé une tendance vers une hausse de l'aire sous la courbe moyenne des concentrations plasmatiques en fonction du temps à partir du dernier échantillon quantifiable ($ASC_{(tf)}$) et de la C_{max} moyenne du bocéprévir (voir le tableau 21). Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave, on a observé une diminution de la CL/F moyenne. Cependant, la CL/F moyenne est restée à l'intérieur de la plage de la CL/F moyenne observée chez les sujets en santé d'autres études. Précisons que certaines modalités de l'étude, comme l'administration à des patients à jeun, la prise d'une dose inférieure à la dose thérapeutique, la forme pharmaceutique non définitive, ne permettent pas de généraliser ces conclusions.

Tableau 21 – Paramètres pharmacocinétiques de l' $ASC_{(tf)}$ et de la C_{max} des patients atteints d'insuffisance hépatique comparativement à ceux des sujets en santé pour le diastéréoisomère actif du bocéprévir (534128)

Paramètres pharmacocinétiques	Groupe	n	Moyenne des moindres carrés	Comparaison des groupes de traitement	Rapport estimé (%)	IC à 90 %
$ASC_{(tf)}$ (ng • h/mL)	Légère	6	1 009	Légère vs en santé	107	75-152
	Modérée	6	1 240	Modérée vs en santé	132	93-187
	Grave	6	1 361	Grave vs en santé	145	102-205
	En santé	6	941	-	-	-
C_{max} (ng/mL)	Légère	6	295	Légère vs en santé	115	71-188
	Modérée	6	327	Modérée vs en santé	128	79-208
	Grave	6	413	Grave vs en santé	162	99-263
	En santé	6	256	-	-	-

Dans les études de phase 3, l'ASC maximale et la C_{max} à l'état d'équilibre estimées chez les patients infectés par le VHC étaient de 9 715 ng • h/mL et de 2 377 ng/mL, respectivement. L'analyse des données pharmacocinétiques de population des études de phase 3 indique que la dysfonction hépatique n'est pas une covariable significative dans la pharmacocinétique du bocéprévir. Selon ces données, aucun ajustement de la posologie du bocéprévir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, étant donné que l'administration de l'IFN α -2b péguylé/RBV est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, l'administration conjointe du bocéprévir et de l'IFN α -2b péguylé/RBV est également contre-indiquée dans cette population.

Insuffisance rénale

Dans une étude avec le bocéprévir marqué au ^{14}C , les dérivés médicamenteux radiomarqués étaient principalement éliminés dans les fèces, moins de 10 % ayant été récupéré dans l'urine, ce

qui indique que la clairance rénale constitue une voie d'élimination peu importante. Une étude a été menée afin d'évaluer l'innocuité, le profil de tolérance et la pharmacocinétique du bocéprévir chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Une dose unique de 800 mg de bocéprévir a été administrée à des hommes et des femmes non infectés par le VHC atteints d'IRST nécessitant une hémodialyse, ainsi qu'à des sujets appariés ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'IRST ont reçu le médicament avant la dialyse (jour 1) et 4 heures avant la dialyse (jour 4). Aucune différence d'importance clinique n'a été observée, comparativement aux sujets en santé, quant à l'exposition au médicament, et la dialyse n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique du bocéprévir (voir le tableau 22). Comme aucune différence relativement à l'exposition au médicament n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale à un stade plus avancé, aucun ajustement de la posologie du bocéprévir n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

Tableau 22 – Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques moyens (CV, %) du bocéprévir après l'administration d'une dose orale unique de 800 mg de bocéprévir chez des sujets en santé et des patients atteints d'IRST

Paramètre	Sujets en santé	Patients atteints d'IRST	
		Jour 1	Jour 4
ASC _(tf) (ng • h/mL)	5 710 (50)	5 100 (53)	5 000 (43)
ASC _(t) (ng • h/mL)	5 760 (50)	5 150 (53)	5 030 (43)
C _{max} (ng/mL)	1 730 (54)	1 340 (52)	1 420 (35)
T _{max} ^a (h)	2,00 (2,00-4,00)	4,00 (1,00-6,00)	2,00 (1,32-2,00)
t _{1/2} (h)	1,73 (21)	2,20 (60)	1,72 (43)
CL/F (L/h)	178 (55)	193 (50)	183 (38)
Vd/F (L)	417 (47)	637 (89)	495 (86)

a : Médiane (plage)

Pharmacologie chez l'animal

Après l'administration à jeun d'une dose unique de bocéprévir marqué au ¹⁴C, les concentrations plasmatiques de la dose radiomarquée étaient supérieures aux concentrations sanguines.

La comparaison des concentrations plasmatiques et sanguines de la dose radiomarquée a montré une séparation mineure dans les composants sanguins cellulaires. L'exposition moyenne au bocéprévir dans le plasma représentait environ 26,2 % de la radioactivité totale décelée dans le plasma. Les rapports entre les concentrations plasmatiques et sanguines de la dose radiomarquée sont demeurés stables pendant les intervalles quantifiables suivant l'administration de la dose.

On a effectué une autoradiographie quantitative de l'organisme entier chez des rats ayant reçu une dose orale unique de 25 mg/kg de bocéprévir marqué au ¹⁴C afin d'examiner la distribution tissulaire. Les concentrations maximales de la dose radiomarquée ont été observées dans le sang et la plupart des tissus 0,5 heure après l'administration de la dose, et elles sont passées sous le seuil quantifiable 24 heures après l'administration de la dose. Les concentrations les plus élevées de la dose radiomarquée ont été mesurées dans le foie, la paroi vésicale, les reins et la prostate.

Aucun dérivé médicamenteux du bocéprévir marqué au ¹⁴C n'a été décelé dans le cerveau ou dans la moelle épinière. On n'a observé aucune différence qualitative entre les mâles et les femelles ou entre les rats pigmentés et ceux non pigmentés pour ce qui est de la distribution tissulaire. Dans les études précliniques, le pourcentage de liaison a augmenté avec la diminution de la concentration plasmatique du bocéprévir chez bon nombre d'espèces. Dans les études menées chez les rats, les chiens et les singes ayant reçu du bocéprévir marqué au ¹⁴C, les fèces constituaient également la principale voie d'élimination du médicament, une combinaison de

l'excrétion biliaire et, chez les animaux ayant reçu une dose orale, de la fraction non absorbée du médicament. Moins de 10 % de la dose radiomarquée a été récupérée dans l'urine. La biodisponibilité absolue variait entre 26 % et 34 % chez des souris, des rats et des chiens à jeun, et elle était de 4 % chez les singes. En moyenne, 71 % de la dose radiomarquée a été décelée dans les fèces sous forme de métabolites.

Des études pharmacologiques d'innocuité ont été menées afin d'évaluer l'effet du bocéprévir sur le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, le système nerveux central, l'appareil gastro-intestinal et l'appareil rénal. Aucun effet n'a été observé sur la fonction cardiaque ou sur les paramètres électrocardiographiques chez les chiens ayant reçu des doses orales de 3 ou de 50 mg/kg de bocéprévir. L'intervalle QT corrigé (QTc) n'a indiqué aucune différence significative entre le bocéprévir (75 ou 200 mg/kg) et l'excipient chez des macaques de Buffon. Aucune modification significative sur le plan statistique n'a été observée pour ce qui est de la fréquence respiratoire, du volume courant ou du volume minute chez des rats ayant reçu par voie orale (gavage) des doses uniques de 25, 75 ou 200 mg/kg de bocéprévir. L'administration du bocéprévir n'a entraîné aucun effet sur la fonction rénale, la vidange gastrique ou le transit intestinal. Le niveau sans effet nocif associé à l'activité pharmacologique sur le système nerveux central chez les rats est de 200 mg/kg en l'absence de modifications liées au bocéprévir.

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale dans les cultures cellulaires

L'activité antivirale du bocéprévir a été évaluée au moyen d'un test biochimique visant à déceler les inhibiteurs de la protéase NS3/4A à liaison lente et d'un système de réplication du VHC. Les valeurs de la CI_{50} et de la CI_{90} pour le bocéprévir étaient d'environ 200 nM et 400 nM, respectivement, dans un test sur culture cellulaire de 72 heures. La perte de réplicons d'ARN semble être du premier ordre pour ce qui est de la durée du traitement. Un traitement de 72 heures à une CI_{90} a entraîné une réduction de 1 log des réplicons d'ARN. Une exposition prolongée au médicament a entraîné une diminution de 2 logs du taux d'ARN au jour 15.

L'activité anti-VHC du bocéprévir dans les cultures cellulaires était environ deux fois plus faible dans le cas d'un réplicon de VHC provenant d'un seul isolat du génotype 1a, par rapport au réplicon issu d'un isolat 1b. Lors de tests de réplication, le bocéprévir avait une activité environ deux fois moins élevée contre un isolat du génotype 2a par rapport aux réplicons issus d'isolats des génotypes 1a et 1b. Lors d'un test biochimique, le bocéprévir avait une activité environ trois fois et deux fois moins élevée contre les protéases NS3/4A d'isolats uniques représentatifs du VHC de génotypes 2 et 3a, respectivement, par rapport à une protéase NS3/4A d'un isolat du génotype 1b. La présence de 50 % de sérum humain a réduit d'environ trois fois l'activité anti-VHC du bocéprévir dans les cultures cellulaires.

L'évaluation de différentes associations de bocéprévir et d'interféron alfa-2b ayant entraîné une suppression de 90 % des réplicons d'ARN a démontré l'existence d'un effet additif; aucun signe de synergie ou d'antagonisme n'a été observé.

Résistance

Études in vitro

L'activité du bocéprévir contre la protéase NS3/4A du VHC ou du réplicon du génotype 1b a été réduite (2 à 10 fois) en présence des substitutions d'acides aminés suivantes dans le domaine protéase NS3/4A : V36A/I/M, Q41R, F43C/S, T54A/S, V55A/I, R155K/M/Q, V158I, V170A/T et M175L. Une diminution de plus de 15 fois de l'activité anti-VHC du bocéprévir a été observée en raison de substitutions T54C, R155G/I/T et A156S/T/V. Le degré de réduction de l'activité anti-VHC du bocéprévir en raison des doubles substitutions associées à une résistance équivalait environ au produit de chacune des substitutions.

Virologie clinique

Une analyse des données regroupées a été menée dans le but de mettre en évidence l'existence d'un lien entre la détection de polymorphismes d'acides aminés de la NS3/4A au début de l'étude et les résultats thérapeutiques de deux études de phase 3, SPRINT-2 et RESPOND-2. Des polymorphismes conférant une résistance ont été décelés dans des virus provenant de 6,7 % des patients au début de l'étude; un virus du génotype 1a était présent chez 5,4 % des patients et des virus du génotype 1b étaient présents chez 1,3 % des patients. Dans l'ensemble, la présence de variants associés à une résistance (VAR) au début de l'étude n'a pas semblé avoir de répercussions significatives sur la réponse au traitement chez les patients ayant reçu le bocéprévir conjointement à l'association IFN α -2b pégyulé/RBV.

Dans une analyse des données regroupées recueillies chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients ayant déjà connu un échec thérapeutique qui ont reçu un traitement de quatre semaines avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV suivi d'un traitement avec le bocéprévir à 800 mg 3 f.p.j. en association avec l'IFN α -2b pégyulé/RBV dans deux études de phase 3, des motifs d'acides aminés conférant une résistance ont été décelés après le début de l'étude chez 53 % des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue. Parmi les patients traités avec le bocéprévir, la réponse à l'interféron (définie par une diminution $\geq 1 \log_{10}$ de la charge virale à la semaine 4) a été associée à la détection d'un nombre inférieur de VAR, présents chez 6 % de ces patients, comparativement à 41 % des patients présentant une diminution $< 1 \log_{10}$ de la charge virale à la semaine 4 (faible réponse à l'interféron). Chez les patients traités avec le bocéprévir dont les échantillons ont été analysés après le début de l'étude afin de déceler des variants d'acides aminés associés à une résistance, la réponse à l'interféron a été associée à la détection d'un nombre inférieur de VAR, 31 % des patients présentant de telles mutations après le début de l'étude, comparativement à 68 % des patients ayant une diminution $< 1 \log_{10}$ de la charge virale à la semaine 4. Aucune différence significative dans les taux de VAR décelés chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue n'a été observée entre les groupes de traitement (traitement axé sur la réponse et BOC/IFN α -2b pégyulé/RBV pendant 48 semaines). Les VAR les plus couramment décelés après le début de l'étude (> 25 % des patients) chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue étaient les substitutions d'acides aminés V36M (61 %) et R155K (68 %) chez les patients infectés par des virus de génotype 1a et T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) et V170A (32 %) chez les patients infectés par des virus de génotype 1b.

Persistance des mutations associées à une résistance

Les données d'une étude de suivi à long terme en cours menée chez des patients n'ayant pas obtenu de réponse virologique soutenue dans les études de phase 2 sur le bocéprévir, dont la durée médiane de suivi est d'environ 2 ans, laissent croire que les populations infectées par le

VHC, porteuses de certains variants d'acides aminés associés à une résistance à l'égard du bocéprévir, décelés après le début de l'étude, peuvent diminuer considérablement avec le temps. Toutefois, parmi les patients disposant de données, un ou plusieurs variants d'acides aminés associés à une résistance à l'égard du bocéprévir restaient détectables dans les séquençages de population chez 25 % des patients après une période de suivi de 2,5 ans. Les substitutions de la NS3/4A les plus fréquemment décelées après une période de suivi de 2,5 ans étaient T54S et R155K. Le fait de ne pas déceler de substitutions dans les séquençages de population ne signifie pas nécessairement que les populations virales portant cette substitution soient revenues à des niveaux existant avant le traitement. On ignore quel est l'effet clinique à long terme de l'émergence ou de la persistance de substitutions conférant une résistance au bocéprévir. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité du bocéprévir chez les patients ayant déjà été exposés au bocéprévir ou ayant connu un échec thérapeutique dans le cadre d'un traitement contenant le bocéprévir. La majorité des patients ayant pris part à l'étude de suivi à long terme n'ont pas reçu la posologie recommandée de bocéprévir.

Effet des polymorphismes du VHC au début de l'étude sur la réponse au traitement

Une analyse des données regroupées a été menée dans le but de mettre en évidence l'existence d'un lien entre la détection de polymorphismes d'acides aminés de la NS3/4A au début de l'étude et les résultats thérapeutiques de deux études de phase 3, SPRINT-2 et RESPOND-2.

Des polymorphismes conférant une résistance ont été décelés au début de l'étude chez 7 % des patients au moyen d'une méthode de séquençage de population. Dans l'ensemble, la présence seule de ces polymorphismes n'a pas eu de répercussions sur les taux de réponse virologique soutenue obtenue chez les patients ayant reçu le bocéprévir. Toutefois, parmi les patients ayant obtenu une réponse relativement faible au traitement avec l'IFN α -2b péguylé/RBV pendant la période préliminaire de 4 semaines, l'efficacité du bocéprévir a semblé moindre chez ceux présentant les substitutions V36M, T54A, T54S, V55A ou R155K au début de l'étude. Les patients présentant ces polymorphismes au début de l'étude ainsi qu'une réponse plus faible au traitement avec l'IFN α -2b péguylé/RBV représentaient environ 1 % de la population globale traitée avec le bocéprévir.

Résistance croisée

Il a été démontré que de nombreuses substitutions d'acides aminés de la NS3/4A, décelées chez les patients traités au moyen du bocéprévir qui n'ont pas obtenu de réponse virologique soutenue lors des études cliniques de phase 3, réduisent l'activité anti-VHC d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC. Aucune étude évaluant l'effet d'une exposition antérieure au bocéprévir ou d'un échec thérapeutique sur l'efficacité d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC n'a été réalisée. L'efficacité du bocéprévir n'a pas été établie chez les patients ayant été exposés à d'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC. Aucune résistance croisée n'est anticipée entre le bocéprévir et les interférons, ou le bocéprévir et la ribavirine.

Pharmacogénomique

Il a été démontré qu'une variante génétique à proximité du gène codant pour l'interféron-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, C/T) est un facteur prédictif important de la réponse à l'IFN α -2b péguylé/RBV. L'*IL28B* rs12979860 a été génotypé chez 653 des 1 048 (62 %) patients de l'étude

SPRINT-2 (patients n'ayant jamais été traités) et chez 259 des 394 (66 %) patients de l'étude RESPOND-2 (patients ayant déjà connu un échec thérapeutique) (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Dans l'ensemble, chez les patients qui ont reçu au moins une dose du placebo ou de bocéprévir (population en intention de traiter modifiée) avec l'IFN α -2b péguylé/RBV pendant 48 semaines, les taux de réponse virologique soutenue avaient tendance à être plus bas chez les patients ayant les génotypes C/T et T/T, comparativement au génotype C/C, et ce, tant chez les patients n'ayant jamais été traités que chez ceux ayant déjà connu un échec thérapeutique. Les résultats de cette analyse rétrospective de sous-groupes doivent être utilisés avec prudence compte tenu de la petite taille de l'échantillon et des différences potentielles pouvant exister entre les caractéristiques démographiques ou cliniques de la population de la sous-étude et celles de la population générale de l'étude.

Tableau 23 – Taux de réponse virologique soutenue pour le génotype *IL28B rs12979860*

Étude clinique	Génotype <i>IL28B</i> <i>rs12979860</i>	Réponse virologique soutenue, % (n/N)		
		IFN α -2b péguylé/ RBV-48 ^a	BOC/IFN α -2b péguylé/ RBV (TAR) ^a	BOC/IFN α -2b péguylé/ RBV-48 ^a
SPRINT-2 (patients n'ayant jamais été 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 (patients ayant déjà connu un échec thérapeutique)	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)

a : Pour une description de chacun des groupes de traitement, voir **ÉTUDES CLINIQUES**.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études sur la carcinogénèse d'une durée de deux ans ont été menées avec le bocéprévir chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses pouvant atteindre 650 mg/kg. Les rats mâles et femelles ont reçu des doses pouvant atteindre 125 mg/kg et 100 mg/kg, respectivement. Chez les souris femelles, une dose élevée de 650 mg/kg a entraîné une hausse de l'incidence des adénomes hépatocellulaires, alors que l'exposition générale au médicament était 5,7 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée de 800 mg trois fois par jour. Les adénomes hépatocellulaires n'ont été associés à aucune augmentation du taux de mortalité ou de cancers. L'induction des enzymes du CYP450 a été démontrée chez les souris ayant reçu le bocéprévir, et on sait que les tumeurs hépatiques sont une séquelle d'une exposition prolongée à un inducteur enzymatique. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les souris mâles pendant l'étude, peu importe la dose administrée. Chez les rats, aucune augmentation des cas d'adénome ou de carcinome liée au traitement n'a été constatée à une exposition générale similaire à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée de 800 mg trois fois par jour (l'exposition au médicament chez le rat est environ 0,9 fois celle observée chez l'humain). On ignore quelle est la pertinence clinique des adénomes hépatocellulaires observés chez les souris femelles, le cas échéant.

Le bocéprévir n'a exercé aucun effet mutagène ou génotoxique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris les épreuves de mutagenèse bactérienne, les tests sur des lymphocytes humains du sang périphérique et les tests du micronoyau chez les souris.

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg/kg de bocéprévir marqué au ¹⁴C, des dérivés médicamenteux radiomarqués ont été transférés dans le lait maternel de rates allaitantes et à 12 jours post-partum. Chez les ratons allaités, les concentrations sanguines maximales des dérivés médicamenteux radiomarqués étaient plus de 100 fois inférieures à celles observées chez les mères. On estime que l'exposition aux dérivés médicamenteux chez les nourrissons humains est inférieure à 1 % de la dose.

Chez les rats, le bocéprévir a exercé des effets réversibles sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez les rates, la dose sans effet étant de 75 mg/kg. À cette dose, l'exposition au médicament chez le rat est 1,3 fois plus élevée que l'exposition générale observée chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée de 800 mg trois fois par jour. Une diminution de la fertilité a également été observée chez les rats mâles, fort probablement en raison d'une dégénérescence testiculaire (y compris une vacuolisation des cellules de Sertoli, une atrophie de l'épithélium des tubules séminifères, des débris cellulaires dans l'épididyme, une hypospermie des épидидymes, une dégénérescence des spermatozoïdes, un ramollissement des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité), avec des signes de réversibilité partielle et une dose sans effet de 15 mg/kg (représentant, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour). Chez les jeunes rats, l'âge moyen de la séparation balano-préputiale était légèrement supérieur, comparativement au groupe témoin (46,1 vs 44,4 jours). Ce résultat s'accompagnait d'observations similaires à celles des rats adultes pour les testicules/l'épididyme, notamment un poids moyen des épидидymes et des

testicules moins élevé. La dose sans effet pour ces observations représente, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Aucune dégénérescence testiculaire n'a été observée chez les souris ou les singes et, par conséquent, on considère qu'elle est spécifique au rat. De plus, la surveillance clinique de l'inhibine B, un marqueur indirect, ainsi qu'une analyse du sperme n'ont pas permis de démontrer la pertinence clinique de ces observations chez les patients humains.

Chez les jeunes rats, le bocéprévir a entraîné une hyperplasie réversible des cellules folliculaires de la glande thyroïde ainsi qu'une hausse du poids du foie, avec une dose sans effet représentant, chez le rat, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Étant donné qu'aucun lien n'a été mis en évidence entre l'administration du bocéprévir et les cas d'hyperplasie thyroïdienne dans les études menées chez des rats, des souris et des singes adultes, on considère que ces modifications sont spécifiques à l'âge et à l'espèce (jeunes rats), et qu'elles ne soulèvent aucune crainte quant à l'innocuité du produit chez l'humain. Des épreuves de la fonction thyroïdienne ont été effectuées dans le cadre des études cliniques sur le bocéprévir et aucun changement thyroïdien n'a été démontré avec le bocéprévir.

Toxicité aiguë

Le bocéprévir présente une toxicité peu élevée à la suite de l'administration de doses orales uniques. Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration de doses de 2 000 mg/kg à des rates et de 1 000 mg/kg à des rats. Chez les singes, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg et seuls des signes cliniques mineurs, notamment des vomissements et des selles anormales, ont été constatés à des doses de 500 et de 1 000 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été noté après l'administration de doses de 100 mg/kg à des chiens et les seuls signes observés à la dose la plus élevée utilisée dans les études, soit 200 mg/kg, ont été des vomissements et des selles anormales.

Toxicité chronique

Dans les études toxicologiques non cliniques, les résultats observés à l'égard du bocéprévir ont tendance à être liés à la dose ou à l'espèce. Les effets surviennent après l'administration de doses qui sont soit légèrement plus élevées que la dose thérapeutique, soit équivalentes. Les cibles visées dans les études non cliniques sont, entre autres, la vésicule biliaire, le foie, l'appareil reproducteur et le temps de céphaline activée (TCA), un paramètre de coagulation, et sont observées principalement chez les rongeurs. Aucun de ces résultats non cliniques n'a été identifié sur le plan clinique.

Une décoloration de la vésicule biliaire a été observée dans une étude de 2 ans évaluant les effets carcinogènes chez la souris, sans que soient notés de corrélat histopathologique, d'inflammation, de signes de concrétions, d'effet à long terme sur l'intégrité de la vésicule biliaire ou de tumeurs vésiculaires. Dans des études de plus courte durée chez les souris (à des doses et à des expositions plus élevées) et des études chez les singes, aucune décoloration de la vésicule biliaire n'a été observée. La dose sans effet pour ce résultat représente, chez la souris, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Aucun effet indésirable lié à l'administration du bocéprévir n'évoque un dysfonctionnement de la vésicule biliaire.

Les réactions toxiques non cliniques reliées au foie incluait des infiltrats neutrophiles en foyer (souris), une nécrose isolée des hépatocytes (souris), une accumulation de pigments dans les macrophages hépatiques (souris) et des hépatocytes multinucléés (rats mâles). Mis à part la présence d'hépatocytes multinucléés, pour l'ensemble des observations de nature hépatique, la dose sans effet représentait une exposition semblable ou supérieure, chez la souris ou le rat, à celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Les résultats des épreuves de la fonction hépatique ne soulevaient pas d'inquiétudes cliniques.

Des augmentations du paramètre de coagulation (TCA) ont été constatées chez les singes. Aucune modification quant aux autres paramètres de pathologie clinique ayant pu être évocateurs d'une hémorragie, ni aucun signe pathologique macroscopique d'une hémorragie ayant pu révéler la présence d'anomalies hémostatiques n'ont été observés. La dose sans effet pour ce résultat représente, chez le singe, une exposition moins de 1 fois celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique de 800 mg trois fois par jour. Le TCA a fait l'objet d'une surveillance clinique et aucun effet cliniquement significatif n'a été mis en évidence.

RÉFÉRENCES

1. Chase R., Skelton A., Xia E., Curry S., Liu S., McMonagle P., et al. A novel HCV NS3 protease mutation selected by combination treatment of the protease inhibitor boceprevir and NS5B polymerase inhibitors. *Antiviral Res.* 84(2):178-84, 2009.
2. Harrison SA, Rossaro L., Hu KQ, Patel K., Tillmann H., Dhaliwal S., et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology.* 52(3):864-74, 2010.
3. Kwo P., Lawitz E., McCone J., Schiff E., Vierling J., Pound D., et al. Efficacy of Boceprevir, an NS3 Protease Inhibitor, in Combination with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Genotype 1 Hepatitis C Infection (SPRINT-1): an Open-Label, Randomised, Multicentre Phase 2 Trial. *Lancet.* 376:705-16, 2010.
4. Qiu P., Sanfiorenzo V., Curry S., Guo Z., Liu S., Skelton A., et al. Identification of HCV protease inhibitor resistance mutations by selection pressure-based method. *Nucleic Acids Res.* 37(10):e74, 2009.
5. Susser S., Welsch C., Wang Y., Zettler M., Domingues FS, Karey U., et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology.* 50:1709-18, 2009.
6. Poordad F., McCone J., Bacon B., Bruno S., Manns M., Sulkowski M., et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 364:1195-1206, 2011.
7. Bacon B., Gordon S., Lawitz E., Marcellin, P., Vierling J., Zeuzem S., et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 364:1207-17, 2011.
8. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: Lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLOS ONE* 2013;8(2): e55285.
9. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatology* 2013; 59:434-41.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

**VICTRELIS®
bocéprévir**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VICTRELIS® (bocéprévir) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de VICTRELIS®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Comme vous prenez VICTRELIS® avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, veuillez également lire la notice de ces médicaments.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

VICTRELIS® est un médicament d'ordonnance utilisé en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine pour le traitement de l'infection chronique (de longue durée) par le génotype 1 de l'hépatite C chez les adultes qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique. Chez les patients atteints d'hépatite C, le virus est présent dans le sang et dans le foie.

On ignore si VICTRELIS® est sécuritaire et efficace chez les enfants (moins de 18 ans).

Les effets de ce médicament

VICTRELIS® est un inhibiteur de la protéase du virus de l'hépatite C qui cible directement le virus de l'hépatite C afin de réduire la quantité de virus dans l'organisme.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser VICTRELIS® en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine dans les cas suivants :

- vous présentez une hypersensibilité (allergie) au bocéprévir ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux (voir Les ingrédients non médicinaux);
- vous êtes atteint de types particuliers d'hépatite (hépatite auto-immune);
- vous souffrez d'une maladie hépatique non maîtrisée à un stade avancé (autre que l'hépatite C) ou d'une insuffisance hépatique;
- vous prenez des médicaments particuliers. Pour de plus amples renseignements au sujet des médicaments que vous ne devez pas prendre pendant votre traitement avec VICTRELIS®, veuillez consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**;
- vous ou votre partenaire êtes enceinte.

L'ingrédient médicinal

Bocéprévir

Les ingrédients non médicinaux

amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium

Les formes posologiques

Chaque capsule de gélatine dure contient 200 mg de bocéprévir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre VICTRELIS® :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous avez déjà souffert de certains troubles sanguins comme l'anémie (nombre insuffisant de globules rouges), la neutropénie (nombre insuffisant d'un certain type de globules blancs) ou la pancytopenie (faible nombre de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs);
- si vous présentez des problèmes hépatiques autres que l'infection par le virus de l'hépatite C;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter ; on ignore si VICTRELIS® passe dans le lait maternel et s'il peut être nocif pour votre enfant;
- si vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), présentez tout trouble immunitaire ou avez eu une greffe d'organe;
- si vous avez tout autre problème de santé;
- si vous prenez d'autres médicaments.

VICTRELIS® peut causer une anémie, c'est-à-dire une réduction du nombre de globules rouges dans le sang, ou une neutropénie, c'est-à-dire une diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) dans le sang. L'anémie ou la neutropénie peut s'aggraver lorsque VICTRELIS® est ajouté à un traitement avec la ribavirine. Par conséquent, votre médecin effectuera des analyses sanguines périodiquement afin de détecter toute réduction éventuelle du nombre de vos cellules sanguines. Selon les médicaments que vous prenez, votre médecin pourrait apporter des modifications à vos traitements actuels ou vous prescrire d'autres médicaments pour traiter votre anémie ou votre neutropénie.

VICTRELIS® peut causer des effets indésirables graves lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments. Il est important de connaître les médicaments que vous ne devez pas prendre avec VICTRELIS®.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre VICTRELIS® en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine si vous ou votre partenaire êtes enceinte. La ribavirine peut causer des anomalies congénitales ou le décès du fœtus. La ribavirine ne doit pas être prise pendant la grossesse, et les femmes doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement avec la ribavirine et jusqu'à six mois après la prise de la dernière dose de ribavirine. Étant donné que l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action générale (p. ex., ceux administrés par voie orale, topique, etc.) peut être réduite lors du traitement avec VICTRELIS®, une méthode de barrière ainsi qu'un dispositif intra-utérin doivent être utilisés pendant un traitement avec VICTRELIS® et la ribavirine. Si votre médecin vous a prescrit la ribavirine dans le cadre de votre traitement, veuillez lire la notice de la ribavirine et en discuter avec lui.

Vous ne devez pas prendre VICTRELIS® seul pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. VICTRELIS® ne doit être utilisé qu'en association avec d'autres médicaments, la ribavirine et l'interféron alpha péguylé, pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

Des réactions allergiques graves ont été rapportées pendant le traitement d'association au moyen de VICTRELIS®, de l'interféron alpha péguylé et de la ribavirine. Veuillez consulter la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas VICTRELIS® si vous prenez les médicaments suivants :

- alfuzosine, doxazosine, silodosine et tamsulosine – utilisées pour traiter l'hypertrophie de la prostate;
- amiodarone, propafénone et quinidine – utilisés pour les troubles du rythme cardiaque;
- astémizole¹, terfénadine¹ – utilisés pour traiter les allergies, l'urticaire, les démangeaisons des yeux et larmoiement;
- contraceptifs oraux contenant de la drospirénone;
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne – utilisés pour traiter les convulsions et les douleurs névralgiques;
- cisapride¹ – utilisé pour favoriser la digestion;
- alcaloïdes de l'ergot utilisés pour le traitement des migraines, notamment :
 - ergotamine,
 - dihydroergotamine,
 - ergonovine,
 - méthylegonovine;

¹ Veuillez noter que le cisapride, l'astémizole et la terfénadine ne sont plus offerts sur le marché canadien.

- lovastatine, simvastatine – utilisées pour réduire les taux de cholestérol et de triglycérides;
- midazolam oral, triazolam oral – utilisés pour vous aider à dormir;
- pimozide – utilisé pour les problèmes de santé mentale;
- rifampine – utilisée pour traiter la tuberculose ou la méningite;
- sildénafil et tadalafil – utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) – plante médicinale utilisée pour les troubles de l'humeur.

Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants, car ceux-ci pourraient interagir avec VICTRELIS®. Il pourrait s'avérer nécessaire de modifier la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments ou d'éviter de l'utiliser :

- antifongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole), amlodipine, bépridil, médicaments contraceptifs (p. ex., éthinyloestradiol/noréthindrone), bosentan, budésonide, buprénorphine, clarithromycine, colchicine, cyclosporine, désipramine, dexaméthasone, digoxine, diltiazem, escitalopram, féلودipine, fluticasone, méthadone, nicardipine, nifédipine, nisoldipine, rifabutine, salmétérol, sildénafil (pour la dysfonction érectile), sirolimus, statines (p. ex., atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine), tacrolimus, tadalafil (pour la dysfonction érectile), trazodone, vardénafil (pour la dysfonction érectile), vérapamil, warfarine et certains médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH (p. ex., atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Vous devez prendre VICTRELIS® **exactement** comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Il vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment où le faire.
- **Vous devez toujours prendre VICTRELIS® avec des aliments (avec un repas ou une collation, comme un morceau de fruit ou des craquelins).**
- Chaque dose (quatre capsules de 200 mg) de VICTRELIS® doit être prise à intervalles de 7 à 9 heures.

Dose habituelle chez l'adulte

VICTRELIS® 800 mg trois fois par jour sera utilisé en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine. VICTRELIS® ne sera ajouté au traitement qu'à partir de la cinquième semaine, c'est-à-dire lors de la visite de la quatrième semaine. La durée totale de votre traitement dépendra de la réponse du virus au traitement.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de VICTRELIS® et qu'il reste moins de deux heures avant la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. Si vous oubliez une dose et qu'il reste plus de deux heures avant la dose suivante, prenez la dose oubliée avec des aliments, puis revenez à l'horaire régulier. Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois. Si vous avez des questions au sujet des mesures à prendre, communiquez avec votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

VICTRELIS® peut causer des effets indésirables graves, notamment :

- **troubles sanguins.** VICTRELIS®, en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges (anémie), de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie), et de plaquettes (thrombopénie). Chez certaines personnes, le nombre de ces cellules sanguines peut diminuer jusqu'à des niveaux dangereusement faibles.
- **réactions allergiques.** Des réactions allergiques graves peuvent survenir et s'aggraver au point de nécessiter un traitement hospitalier. Consultez votre médecin sans délai si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes d'une réaction allergique (démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, ou enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge).

Informez immédiatement votre médecin de tout effet indésirable qui vous incommode ou qui persiste.

Les effets indésirables le plus souvent observés avec VICTRELIS® en association avec la ribavirine et l'interféron alpha péguylé sont, notamment :

- de la fatigue, un faible nombre de globules rouges (anémie), une altération du goût, des nausées, des maux de tête, de la diarrhée, des vomissements, une douleur abdominale, de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires, une perte de poids, des troubles du sommeil et une sécheresse de la peau;
- des étourdissements, une perte de connaissance, des fluctuations de la tension artérielle et une vision brouillée; la prudence est donc de mise si vous devez conduire une automobile ou faire fonctionner de la machinerie lourde.

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés lors de l'utilisation générale de VICTRELIS®, en association avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine : urticaire; ulcérations

buccales, douleur buccale; réactions cutanées graves, y compris vésication, desquamation de la peau; infection du sang et pneumonie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE			
Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Très fréquents	Troubles sanguins : diminution du nombre de globules rouges (anémie) pouvant causer de la fatigue, des maux de tête, un essoufflement pendant l'activité physique, des étourdissements et un teint pâle.		√
	Troubles sanguins : diminution du nombre de globules blancs (neutropénie) pouvant causer un risque accru d'infections.		√
	Réactions allergiques graves qui s'accompagnent de symptômes tels que l'urticaire, des démangeaisons, une difficulté à respirer ou à avaler, une enflure des lèvres, de la bouche ou de la gorge.		√
	Réactions cutanées graves telles que lésions vésiculeuses ou desquamation de la peau.		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec VICTRELIS®.

Comme vous prenez VICTRELIS® avec l'interféron alpha péguylé et la ribavirine, veuillez également lire la notice de ces médicaments.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les capsules VICTRELIS® doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, jusqu'à exécution de l'ordonnance par le pharmacien. Les patients peuvent conserver les capsules VICTRELIS® au réfrigérateur; les capsules VICTRELIS® réfrigérées peuvent demeurer stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. VICTRELIS® peut également être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à trois mois. Conserver dans le contenant original.

Gardez VICTRELIS® et tout médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) :
1-866-678-6789, ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (ON) K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) :
1-877-428-8675, ou
 - par courrier : Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) H9H 4M7

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.merck.ca ou en communiquant avec le promoteur, Merck Canada Inc., au 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 27 mai 2015

VICTRELIS[®] est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corporation, filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

PEGETRON[®] est une marque déposée de MSD International Holdings GmbH, utilisée sous licence.

* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2011, 2015 Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**
Tous droits réservés.