

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victrelis 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir.

Sonstiger Bestandteil: Jede Kapsel enthält 56 mg Lactosemonohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Jede Kapsel hat ein gelblich-braunes, opakes Kapseloberteil mit in roter Farbe aufgedrucktem „MSD“-Logo und ein cremefarbenes, undurchsichtiges Kapselunterteil mit dem in roter Farbe aufgedruckten Code „314“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Victrelis sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben.

Dosierung

Victrelis muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden. Vor Behandlungsbeginn mit Victrelis ist die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) sowohl zu Peginterferon alfa als auch zu Ribavirin (PR) zu beachten.

Die empfohlene Dosierung von Victrelis beträgt 800 mg dreimal täglich (TID) oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss). Die maximale Tagesdosis von Victrelis beträgt 2.400 mg. Die Einnahme ohne Nahrung kann mit einem nachhaltigen Wirkungsverlust aufgrund nicht optimaler Verfügbarkeit verbunden sein.

Patienten ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind oder die, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

Die folgenden Dosierungsempfehlungen weichen für einige Untergruppen von den in Phase 3-Studien untersuchten Dosierungen ab (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1

Therapiedauer bei Durchführung einer response-gesteuerten Therapie (RGT) bei Patienten ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

	BESTIMMUNGEN* (HCV-RNA-Ergebnisse[†])		MAßNAHMEN
	In Behandlungs- woche 8	In Behandlungs- woche 24	
Nicht vorbehandelte Patienten	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	<i>Behandlungsdauer = 28 Wochen</i> 1. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 2. Fortsetzung mit der 3-fach-Kombinationstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin [PR] + Victrelis) und Beendigung in Behandlungswoche 28 (BW 28).
	Nachweisbar	Nicht nachweisbar	<i>Behandlungsdauer = 48 Wochen[‡]</i> 1. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 2. Fortsetzung mit der 3-fach-Kombinationstherapie (PR + Victrelis) und Beendigung in BW 36, anschließend 3. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin und Beendigung in BW 48.
Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	<i>Behandlungsdauer = 48 Wochen</i> 1. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 2. Fortsetzung mit der 3-fach-Kombinationstherapie (PR + Victrelis) und Beendigung in BW 36, anschließend 3. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin und Beendigung in BW 48.
	Nachweisbar	Nicht nachweisbar	
<p>*Abbruchregeln Wenn der Patient in BW 12 Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA)-Spiegel von 100 IE/ml oder höher aufweist, ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden. Wenn bei dem Patienten in BW 24 HCV-RNA-Spiegel nachweisbar und bestätigt sind, ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden.</p> <p>[†] In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman 2.0 Assays von Roche, mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.</p> <p>[‡] Dieses Dosierungsschema wurde nur an bereits vorbehandelten late respondern untersucht (siehe Abschnitt 5.1).</p>			

Alle zirrhotischen Patienten und Null-Responder:

- Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen: 4 Wochen Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa + Ribavirin + 44 Wochen 3-fach-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa + Ribavirin + Victrelis (Beachten Sie für alle Patienten die Abbruchregeln in Tabelle 1).
 - o Die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie nach den ersten 4 Wochen Kombinationstherapie sollte nicht weniger als 32 Wochen betragen. Aufgrund des zunehmenden Risikos für Nebenwirkungen unter Victrelis (insbesondere Anämie): Im Falle, dass der Patient die Behandlung nicht verträgt, sollte in Betracht gezogen werden, in den letzten 12 Wochen statt mit der 3-fach-Kombinationstherapie für 12 Wochen lediglich mit der Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin fortzufahren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vergessene Einnahme

Falls ein Patient eine Dosis vergisst und die Anwendung der nächsten Dosis in weniger als 2 Stunden vorgesehen ist, ist die vergessene Dosis wegzulassen.

Falls ein Patient eine Dosis vergisst und die Anwendung der nächsten Dosis in 2 oder mehr Stunden vorgesehen ist, ist die vergessene Dosis zusammen mit Nahrung einzunehmen und das übliche Dosierungsschema fortzuführen.

Dosisreduzierung

Eine Dosisreduzierung von Victrelis wird nicht empfohlen.

Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise mit Peginterferon alfa und/oder Ribavirin in Zusammenhang steht, ist die Dosis von Peginterferon alfa und/oder Ribavirin zu reduzieren. Weiterführende Informationen zur Dosisreduzierung und/oder zum Absetzen von Peginterferon alfa und/oder Ribavirin enthält die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu Peginterferon alfa bzw. Ribavirin. Victrelis darf nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrads ist keine Anpassung der Victrelis-Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Victrelis-Dosierung erforderlich. Victrelis wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht bekannt. Es liegen hierzu keine Daten vor.

Geriatrische Patienten

In die klinischen Studien zu Victrelis wurden nicht genügend Patienten im Alter ab 65 Jahren eingeschlossen, um bestimmen zu können, ob diese Patienten ein anderes Ansprechen zeigen als jüngere Patienten. Die übrigen klinischen Erfahrungen zeigten hinsichtlich des Ansprechens keine Unterschiede zwischen geriatrischen und jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur Entnahme der Hartkapseln ist die Folie des Blisters abzuziehen. Victrelis ist oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss) einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Autoimmunhepatitis.
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepidil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotaminderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin) (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu Peginterferon alfa und Ribavirin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anämie

Unter der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist das Auftreten von Anämie in Behandlungswoche 4 beschrieben worden. Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa und Ribavirin ist, im Vergleich zur Standardtherapie, mit einem weiteren Abfall der Hämoglobin-Konzentration von etwa 1 g/dl in Behandlungswoche 8 assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Ein großes Blutbild ist vor der Behandlung, in Behandlungswoche 4, in Behandlungswoche 8 sowie anschließend nach klinischem Bedarf zu erstellen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration < 10 g/dl (oder < 6,2 mmol/l) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein (siehe die Abschnitt 4.8).

Bitte die Angaben zur Dosisreduktion und/oder zur Unterbrechung oder dem Absetzen von Ribavirin in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin beachten.

Neutropenie

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3-4 im Vergleich zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen ist in den Victrelis-haltigen Studienarmen tendenziell höher als im Kontrollarm. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist daher vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Eine umgehende Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Kombinierte Anwendung mit Peginterferon alfa-2a im Vergleich zu alfa-2b:

Im Vergleich zur Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin war die Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin mit höheren Raten an Neutropenie (einschließlich Neutropenie des Grades 4) und höheren Infektionsraten verbunden.

Bitte die Angaben in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Peginterferon alfa beachten.

Drospirenon-haltige Arzneimittel

Bei Patientinnen, die Drospirenon-haltige Arzneimittel anwenden und bei denen Störungen vorliegen, die diese für eine Hyperkaliämie prädisponieren, oder bei Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung anderer Kontrazeptiva ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei vorherigen Null-Respondern

Auf Grundlage einer retrospektiven Analyse, bei der Null-Responder anhand des virologischen Ansprechens in Woche 4 (nach Durchführung der Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa/Ribavirin und im Vergleich zum Ausgangswert) definiert wurden, könnten Null-Responder davon profitieren, wenn sie Victrelis zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin erhalten. Da es sich

hierbei jedoch um eine retrospektive Analyse handelt, kann der Nutzen nicht sicher quantifiziert werden. Zudem muss die optimale Behandlung von Null-Respondern, die in Zukunft eine Kombination von antiviral wirksamen Arzneimitteln erfordern könnte, weiterhin ermittelt werden.

Monotherapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor

Basierend auf Ergebnissen aus klinischen Studien darf Victrelis nicht allein angewendet werden, da bei Anwendung ohne eine Anti-HCV-Kombinationstherapie eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine verstärkte Resistenzentwicklung besteht (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist unbekannt, welche Auswirkungen die Therapie mit Victrelis auf die Wirkung anschließend verabreichter HCV-Proteaseinhibitoren oder auf eine erneute Behandlung mit Victrelis hat.

Anwendung bei Patienten mit HIV-Co-Infektion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und HCV co-infizierten Patienten nicht untersucht worden. Derzeit wird eine entsprechende klinische Studie durchgeführt. Derzeit werden klinische Studien an Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie (einschließlich geboosterte HIV-Proteaseinhibitoren) durchgeführt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen Patienten belegen könnten und die auch Aussagen zur klinischen Bedeutung dieser pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Boceprevir und antiretroviralen Wirkstoffen ermöglichen werden. Bezüglich Daten zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit antiretroviralen Wirkstoffen bei gesunden Probanden siehe Abschnitt 4.5.

Anwendung bei Patienten mit HBV-Co-Infektion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei mit Hepatitis B (HBV) und HCV co-infizierten Patienten nicht untersucht worden.

Anwendung bei Patienten mit einem Organtransplantat

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei Empfängern von Leber- oder anderen Organtransplantaten nicht untersucht worden.

Anwendung bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen als Genotyp 1

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei anderen Genotypen als Genotyp 1 wurden nicht nachgewiesen.

Patienten, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor nicht angesprochen haben

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei Patienten, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit Victrelis oder anderen HCV-Proteaseinhibitoren nicht angesprochen haben, nicht untersucht worden.

Starke CYP3A4-Induktoren

Die zeitgleiche Anwendung von Victrelis mit starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten mit seltenen erblichen Störungen

Victrelis enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Proarrhythmische Wirkungen:

Die verfügbaren Daten (siehe Abschnitt 5.3) raten zur Vorsicht bei Patienten mit dem Risiko für eine QT-Verlängerung (erblich bedingtes langes QT Syndrom, Hypokaliämie).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Victrelis ist ein starker CYP3A4/5-Inhibitor. Bei Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A4/5 verstoffwechselt werden, kann es bei gleichzeitiger Anwendung mit Victrelis zu einer erhöhten Exposition kommen, wodurch die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Arzneimittel möglicherweise verstärkt bzw. verlängert werden (siehe Tabelle 2). Victrelis hemmt oder induziert nicht die anderen Enzyme von CYP450.

Boceprevir hat *in vitro* gezeigt, dass es ein Substrat für P-gp und Brustkrebs-resistentes Protein (BCRP) ist. Inhibitoren dieser Transportsysteme könnten möglicherweise die Boceprevir-Konzentration erhöhen; die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

Victrelis wird teilweise durch CYP3A4/5 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition gegenüber Victrelis erhöhen oder vermindern (siehe Abschnitt 4.4).

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin) (siehe Abschnitt 4.3).

Boceprevir wird hauptsächlich durch die Aldoketo-Reduktase (AKR) metabolisiert. In Wechselwirkungsstudien mit Arzneimitteln, die mit den AKR-Inhibitoren Diflunisal und Ibuprofen durchgeführt wurden, stieg die Boceprevir-Verfügbarkeit nicht auf ein klinisch relevantes Ausmaß an. Victrelis kann mit AKR-Inhibitoren zusammen angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Rifampicin oder Antikonvulsiva (wie Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) kann signifikant den Plasmaspiegel von Victrelis senken. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Kombination von Boceprevir mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Mit Vorsicht sind Arzneimittel (wie Amiodaron, Chinidin, Methadon, Pentamidin und einige Neuroleptika) anzuwenden, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist.

Tabelle 2
Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
ANTIINFJEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (Ketoconazol 400 mg zweimal täglich + Victrelis 400 mg als Einzeldosis)	Boceprevir AUC ↑ 131 % Boceprevir C _{max} ↑ 41 % Boceprevir C _{min} nicht zutreffend	Vorsicht bei der Kombination von Boceprevir mit Ketoconazol oder Azol-Antimykotika (Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol).
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Antiretrovirale Wirkstoffe		
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</i>		
Tenofovir (Tenofovir 300 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 8 %** Boceprevir C _{max} ↔ 5 % Boceprevir C _{min} ↔ 8 % Tenofovir AUC ↔ 5 % Tenofovir C _{max} ↑ 32 %	Keine Dosisanpassung bei Victrelis oder Tenofovir erforderlich.
<i>Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</i>		
Efavirenz (Efavirenz 600 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 19 %** Boceprevir C _{max} ↔ 8 % Boceprevir C _{min} ↓ 44 % Efavirenz AUC ↔ 20 % Efavirenz C _{max} ↔ 11 %	Die Plasmatalspiegel von Victrelis waren bei Anwendung mit Efavirenz reduziert. Die klinische Auswirkung dieser beobachteten Reduzierung der Victrelis-Talspiegel wurde nicht direkt bewertet.
<i>HIV-Proteaseinhibitor (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir (Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 5 % Boceprevir C _{max} ↔ 7 % Boceprevir C _{min} ↔ 18 % Atazanavir AUC ↓ 35 % Atazanavir C _{max} ↓ 25 % Atazanavir C _{min} ↓ 49 % Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir C _{max} ↓ 27 % Ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Boceprevir führte zu einer geringeren Atazanavir-Plasmakonzentration, die mit einer verminderten Wirksamkeit und einem Verlust der HI-Virussuppression verbunden sein kann. Falls die gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, könnte diese im Rahmen einer Einzelfallbewertung bei Patienten in Betracht gezogen werden, die eine supprimierte HIV-Viruslast aufweisen und bei denen kein Verdacht auf eine Resistenz des HIV-Stammes gegenüber dem HIV-Therapie regime besteht. In diesem Fall ist eine vermehrte klinische Kontrolle und Überwachung der Laborparameter erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Darunavir/Ritonavir (Darunavir 600 mg / Ritonavir 100 mg zweimal täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↓ 32 % Boceprevir C _{max} ↓ 25 % Boceprevir C _{min} ↓ 35 % Darunavir AUC ↓ 44 % Darunavir C _{max} ↓ 36 % Darunavir C _{min} ↓ 59 % Ritonavir AUC ↓ 27 % Ritonavir C _{max} ↔ 13 % Ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Es wird nicht empfohlen, Darunavir/Ritonavir und Victrelis gleichzeitig anzuwenden.
Lopinavir/Ritonavir (Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg zweimal täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↓ 45 % Boceprevir C _{max} ↓ 50 % Boceprevir C _{min} ↓ 57 % Lopinavir AUC ↓ 34 % Lopinavir C _{max} ↓ 30 % Lopinavir C _{min} ↓ 43 % Ritonavir AUC ↓ 22% Ritonavir C _{max} ↔ 12% Ritonavir C _{min} ↓ 42%	Es wird nicht empfohlen, Lopinavir/Ritonavir und Victrelis gleichzeitig anzuwenden.
Ritonavir (Ritonavir 100 mg täglich + Victrelis 400 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 19 % Boceprevir C _{max} ↓ 27 % Boceprevir C _{min} ↔ 4 %	Wird Boceprevir zusammen mit Ritonavir allein angewendet, nimmt die Boceprevir-Konzentration ab.
<i>Integrase-Inhibitor</i>		
Raltegravir	Nicht untersucht.	Basierend auf theoretischen Daten ist nicht zu erwarten, dass die Kombination von Boceprevir mit Raltegravir zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen führt. Bis jedoch weitere Daten vorliegen, ist besondere Vorsicht geboten, wenn die Kombination angewendet wird.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
<i>ORALE KONTRAZEPTIVA</i>		
Drospirenon/Ethinylestradiol: (Drospirenon 3 mg täglich + Ethinylestradiol 0,02 mg täglich + Vitreliis 800 mg dreimal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 99 % Drospirenon C _{max} ↑ 57 % Ethinylestradiol AUC ↓ 24 % Ethinylestradiol C _{max} ↔ (Drospirenon: Hemmung von CYP3A4/5)	Mit Vorsicht bei Patienten anwenden mit Störungen, die sie für eine Hyper- kaliämie prädisponieren sowie bei Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwen- dung anderer Kontrazeptiva ist für diese Patienten zu erwägen.
<i>SEDATIVA</i>		
Midazolam (orale Anwendung) (4 mg als orale Einzeldosis + Vitreliis 800 mg dreimal täglich)	Midazolam AUC ↑ 430 % Midazolam C _{max} ↑ 177 % (Hemmung von CYP3A4/5)	Die gleichzeitige orale Anwendung von Midazolam und Triazolam mit Vitreliis ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Triazolam (orale Anwendung)	Wechselwirkung nicht untersucht (CYP3A4/5-Hemmung)	
Alprazolam, Midazolam, Triazolam (intravenöse Anwendung)	Wechselwirkung nicht untersucht (Hemmung von CYP3A4/5)	Bei gleichzeitiger Anwen- dung von Vitreliis mit in- travenösen Benzodiazepi- nen (Alprazolam, Midazo- lam, Triazolam) ist eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich des Auftretens einer Atem- depression und/oder einer verlängerten Sedierung durchzuführen. Eine Anpassung der Benzodiaze- pin-Dosis ist zu erwägen.
<i>Immunsuppressiva</i>	Nicht untersucht	Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring wird empfohlen, wenn Vitreliis mit CYP3A4/5- Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Tacrolimus, Cyclosporin). Einzelne Patienten können einer zusätzlichen Titration ihrer Immunsuppressiva- Dosierung bedürfen, wenn Vitreliis eingesetzt oder abgesetzt wird, um klinisch wirksame Blutspiegel zu gewährleisten.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Statine (z.B. Simvastatin und Atorvastatin.)	Nicht untersucht	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen, wenn Victrelis mit den CYP3A4/5-Substraten Simvastatin oder Atorvastatin angewendet wird, da sie eine geringe therapeutische Breite haben. Einzelne Patienten können einer zusätzlichen Titration ihrer Statin-Dosierung bedürfen, wenn Victrelis eingesetzt oder abgesetzt wird, um klinisch wirksame Blutspiegel zu gewährleisten.
Methadon	Nicht untersucht	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen, wenn Victrelis mit CYP3A4/5-Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben. Einzelne Patienten können einer zusätzlichen Titration ihrer Methadon-Dosierung bedürfen, wenn Victrelis eingesetzt oder abgesetzt wird, um klinisch wirksame Blutspiegel zu gewährleisten.
<p>* Wechselwirkung von Victrelis mit anderen Arzneimitteln (Veränderung der mittleren Verhältnisschätzung: Wert bei Anwendung von Victrelis in Kombination mit dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, dividiert durch den Wert bei alleiniger Anwendung von Victrelis): ↓ entspricht Verringerung der mittleren Verhältnisschätzung um > 20 %; ↑ entspricht Anstieg der mittleren Verhältnisschätzung um > 25 %; kein Effekt (↔) entspricht Verringerung der mittleren Verhältnisschätzung um ≤ 20 % bzw. Anstieg der mittleren Verhältnisschätzung um ≤ 25 %.</p> <p>** 0–8 Stunden</p>		

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Victrelis in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Victrelis bei schwangeren Frauen vor.

Behandelte Patienten und ihre Partner müssen zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden, wenn Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wird.

Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin bzw. Peginterferon alfa.

Stillzeit

Boceprevir/Metaboliten gehen bei der Ratte in die Milch über (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Boceprevir in die menschliche Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss die Entscheidung getroffen werden, das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Victrelis zu unterbrechen oder auf sie zu verzichten. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Victrelis auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Auswirkungen auf Fertilität und Sertoli-Zellen wurden bei Ratten, nicht jedoch bei Mäusen und Affen beobachtet. Klinische Daten (Samenanalysen und Inhibin B-Spiegel -[ein Glykoprotein, das durch Sertoli-Zellen produziert und als Surrogat-Marker für die Hodenfunktion verwendet wird]) ergaben keinen Hinweis auf eine veränderte Hodenfunktion. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten an Ratten zeigten, dass Boceprevir/Metaboliten Auswirkungen auf die Fertilität zeigten, die jedoch bei Weibchen reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann möglicherweise bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass über Erschöpfung, Schwindel, Synkopen, Blutdruckschwankungen und verschwommenes Sehen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin wurde bei ca. 1500 Patienten bestimmt und basiert auf den kombinierten Daten zur Unbedenklichkeit aus zwei klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten sowie aus einer klinischen Studie mit Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren Erschöpfung, Anämie (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Kopfschmerz und Dysgeusie.

Der häufigste Grund für eine Dosisreduzierung war Anämie, die bei Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin häufiger auftrat als bei Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse geordnet aufgelistet (siehe Tabelle 3). Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen gemäß der folgenden Einteilung nach Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$).

Tabelle 3

Nebenwirkungen, über die im Rahmen klinischer Studien unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin berichtet wurde[†] und [‡]

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Bronchitis*, Entzündung von Haut-und Bindegewebe*, Herpes simplex, Influenza, orale Pilzinfektion, Sinusitis
Gelegentlich:	Gastroenteritis*, Pneumonie*, Staphylokokkeninfektion*, Candidose, Ohrinfektion, Pilzinfektion der Haut, , Nasopharyngitis, Onychomykose, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, Rhinitis, Hautinfektion, Harnwegsinfektion
Selten:	Epiglottitis*, Otitis media, Sepsis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten:	Schilddrüsenneoplasie (Knötchen)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie*, Neutropenie*
Häufig:	Leukopenie*, Thrombozytopenie*
Gelegentlich:	Hämorrhagische Diathese, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Selten:	Hämolyse
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Sarkoidose*, nicht akute Porphyrie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Struma, Hypothyreose
Gelegentlich:	Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Verminderter Appetit*
Häufig:	Dehydratation*, Hyperglykämie*, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie
Gelegentlich:	Hypokaliämie*, Appetitstörung, Diabetes mellitus, Gicht, Hyperkalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Angst*, Depression*, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit
Häufig:	Affektlabilität, Agitiertheit, Libidostörung, Stimmungsänderung, Schlafstörung
Gelegentlich:	Aggression*, Tötungsgedanken*, Panikattacke*, Paranoia*, Substanzmissbrauch*, Suizidgedanken*, Verhaltensstörung, Wut, Apathie, Verwirrtheit, Veränderung des Gemütszustandes, Ruhelosigkeit
Selten:	Bipolare Störung*, Selbstmord*, Suizidversuch*, akustische Halluzinationen, visuelle Halluzinationen, psychiatrische Dekompensation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schwindel*, Kopfschmerz*
Häufig:	Hypästhesie*, Parästhesie*, Synkope*, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Migräne, Parosmie, Tremor, Drehschwindel
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie*, kognitive Störung, Hyperästhesie, Lethargie, Bewusstseinsverlust, geistige Beeinträchtigung, Neuralgie, Präsynkope
Selten:	Zerebrale Ischämie*, Enzephalopathie

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	
Häufig:	Trockenes Auge, Retina-Exsudate, verschwommenes Sehen, Sehstörung
Gelegentlich:	Retinale Ischämie*, Retinopathie*, abnormes Gefühl im Auge, Bindehautblutung, Konjunktivitis, Augenschmerz, Augenjucken, Augenschwellung, Augenlidödem, verstärkter Tränenfluss, Hyperämie des Auges, Photophobie
Selten:	Papillenödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Tinnitus
Gelegentlich:	Taubheit*, Ohrbeschwerden, Hörstörung
Herzerkrankungen	
Häufig:	Palpitation
Gelegentlich:	Tachykardie*, Arrhythmie, Herz-Kreislauf- Erkrankung
Selten:	Akuter Myokardinfarkt*, Vorhofflimmern*, koronare Herzkrankheit*, Perikarditis*, Perikarderguss
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie*, Hypertonie
Gelegentlich:	Tiefe Venenthrombose*, Flush, Blässe, peripheres Kältegefühl
Selten:	Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Husten*, Dyspnoe*
Häufig:	Epistaxis, verstopfte Nase, oropharyngeale Schmerzen, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, keuchende Atmung
Gelegentlich:	Pleuritische Schmerzen*, Lungenembolie*, Rachentrockenheit, Dysphonie, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, oropharyngeale Blasenbildung
Selten:	Pleurafibrose*, Orthopnoe, Ateminsuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe*, Übelkeit*, Erbrechen*, Mundtrockenheit, Dysgeusie
Häufig:	Abdominalschmerzen*, Schmerzen im oberen Abdomen*, Obstipation*, gastroösophagealer Reflux*, Hämorrhoiden*, abdominale Beschwerden, Blähbauch, anorektale Beschwerden, aphthöse Stomatitis, Cheilitis, Dyspepsie, Flatulenz, Glossodynie, Mundulzeration, Schmerzen im Mundbereich, Stomatitis, Zahnerkrankung
Gelegentlich:	Schmerzen im unteren Abdomen*, Gastritis*, Pankreatitis*, Pruritus im Analbereich, Colitis, Dysphagie, verfärbter Stuhl, häufiger Stuhlgang, Zahnfleischbluten, Schmerzen am Zahnfleisch, Gingivitis, Glossitis, Trockenheit der Lippen, Odynophagie, Proktalgie, rektale Blutung, Speichelhypersekretion, empfindliche Zähne, Verfärbung der Zunge, Ulzeration der Zunge
Selten:	Pankreasinsuffizienz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie
Selten:	Cholezystitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Alopezie, Hauttrockenheit, Pruritus, Ausschlag

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Häufig:	Dermatitis, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, peripheres Ödem, Psoriasis, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, Hautläsion
Gelegentlich:	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Ulzera der Haut, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie
Häufig:	Rückenschmerz*, Gliederschmerz*, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nackenschmerz
Gelegentlich:	Muskel-/ Knochenschmerz im Brustbereich*, Arthritis, Knochenschmerz, Gelenkschwellung, Muskel-/Knochen-schmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Pollakisurie
Gelegentlich:	Dysurie, Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Erektile Dysfunktion
Gelegentlich:	Amenorrhoe, Menorrhagie, Metrorrhagie
Selten:	Aspermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Asthenie*, Schüttelfrost, Erschöpfung*, Pyrexie*, grippeartige Erkrankung
Häufig:	Beschwerden im Brustbereich*, Schmerzen im Brustbereich*, Unwohlsein*, gefühlte Veränderung der Körpertemperatur, Schleimhauttrockenheit, Schmerz
Gelegentlich:	Krankheitsgefühl, gestörte Heilung, nichtkardiale Schmerzen im Brustbereich
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Gelegentlich:	Herzgeräusche, erhöhte Herzfrequenz
<p>* Einschließlich Nebenwirkungen, die nach Einschätzung vom Prüfarzt bei Patienten in klinischen Studien schwerwiegend sein können.</p> <p>† Da Victrelis zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin verordnet wird, ist auch die jeweilige „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Peginterferon alfa bzw. Ribavirin zu beachten.</p> <p>‡ Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nicht erfasst, da Victrelis oral verabreicht wird.</p>	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie (siehe Abschnitt 4.4)

Eine Anämie wurde bei 49 % der Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin beschrieben, im Vergleich zu 29 % der Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin. Die Anwendung von Victrelis ging mit einer zusätzlichen Verringerung der Hämoglobinkonzentration um ca. 1 g/dl einher (siehe Abschnitt 4.4). Die mittlere Abnahme der Hämoglobinwerte gegenüber den Ausgangswerten war bei vorbehandelten Patienten höher als bei Patienten ohne vorangegangene Behandlung.

Dosisanpassungen aufgrund einer Anämie/hämolytischen Anämie erfolgten bei den Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin doppelt so häufig (26 %) wie bei den Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (13 %). In klinischen Studien betrug der Anteil an Patienten, die Erythropoetin zur Therapie der Anämie erhielten, 43 % (667/1.548) der Patienten in dem Victrelis-haltigen Studienarm im Vergleich zu 24 % (131/547) der Patienten, die Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein erhielten. Die Mehrzahl der Patienten mit Anämie erhielt Erythropoietin, wenn sie Hämoglobin-Spiegel ≤ 10 g/dl

(oder 6,2 mmol/l) hatten. Der Anteil an Patienten, die eine Transfusion zur Behandlung der Anämie erhielten, betrug 3 % in den Victrelis-haltigen Studienarmen im Vergleich zu < 1 % der Patienten, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Neutrophile Granulozyten (siehe Abschnitt 4.4)

Der Anteil an Patienten mit einer Verringerung der Neutrophilenzahl war in den Victrelis-haltigen Studienarmen höher als bei Patienten, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Neutropenie der Grade 3-4 (neutrophile Granulozyten $< 0,75 \times 10^9/l$) war bei mit Boceprevir behandelten Patienten (29 %) höher als bei den Placebo-behandelten Patienten (17 %), jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin. 7 % der Patienten, die die Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, hatten Werte an neutrophilen Granulozyten von $< 0,5 \times 10^9/l$ (Neutropenie des Grades 4) im Vergleich zu 4 % der Patienten, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Zur kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2a siehe gesonderten Absatz in Abschnitt 4.4.

Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen nahmen bei Patienten in den Victrelis-haltigen Studienarmen (3 %) im Vergleich zu denen, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (1 %) erhielten, ab. In beiden Studienarmen hatten Patienten mit Zirrhose ein höheres Risiko, eine Thrombozytopenie der Grade 3-4 zu entwickeln als Patienten ohne Zirrhose.

Andere Laboruntersuchungen

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ging insgesamt mit einer höheren Häufigkeit von erhöhten Harnsäure-, Triglyzerid- und Cholesterinwerten einher im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.

4.9 Überdosierung

Tagesdosen von 3.600 mg wurden über 5 Tage von gesunden Freiwilligen eingenommen, ohne dass unerwünschte symptomatische Wirkungen auftraten.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung mit Victrelis. Zur Behandlung einer Überdosierung mit Victrelis sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, einschließlich einer Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE12

Wirkmechanismus

Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV- NS3-Protease. Boceprevir bindet kovalent, jedoch reversibel, über eine funktionelle (α -)Ketoamid-Gruppe an die Seringruppe (Ser139) im aktiven Zentrum der NS3-Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.

Antivirale Aktivität in Zellkultur

Die antivirale Aktivität von Boceprevir wurde mittels eines biochemischen Assays für langsam bindende Inhibitoren der NS3-Protease und mittels des Genotyp 1a- und 1b-HCV-Replikon-Systems evaluiert. Die IC_{50} - und IC_{90} -Werte von Boceprevir betragen gegenüber anderen Genotyp 1b-Replikons 200 bis 600 nmol bzw. 400 bis 900 nmol in einem 72-stündigen Zellkulturtest. Bezüglich der Behandlungsdauer scheint es sich bei der Abnahme der Replikon-RNA um einen Prozess erster Ordnung zu handeln. Die 72-stündige Behandlung bei IC_{90} führte zu einer Abnahme der Replikon-RNA um 1 log-Stufe. Eine längere Exposition führte zu einer Abnahme der RNA-Spiegel um 2 log-

Stufen bis Tag 15. In einem Genotyp 1a-Replikon betragen die IC₅₀- und IC₉₀-Werte von Boceprevir 900 nmol bzw. 1.400 nmol.

Im Rahmen der Untersuchung verschiedener Kombinationen von Boceprevir und Interferon alfa-2b, die eine 90 %ige Suppression der Replikon-RNA bewirkten, zeigte sich ein additiver Effekt; es ergaben sich keine Hinweise auf synergistische oder antagonistische Wirkungen.

Resistenz

Resistenzen gegen Boceprevir wurden in biochemischen Assays und in Replikonassays beschrieben. In Replikonassays verringerte sich der Wirkungsgrad von Boceprevir (2- bis 16-fach) bei Auftreten der durch folgende resistenzassoziierte Aminosäurevarianten (RAVs) bedingten Hauptresistenzen: V36M, T54A, R155K, A156S und V170A. Ein Wirkungsverlust (> 50-fach) wurde bei folgender resistenzassoziierten Aminosäurevariante beschrieben: A156T. Hierzu ist zu bemerken, dass Replikons, die die Variante A156T tragen, eine geringere Fitness zeigen als Replikons, die andere RAV tragen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Boceprevir in *in vitro* NS3-enzymatischen Studien erzielt, wobei ein Wirkungsverlust (2- bis 17-fach) durch RAVs V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S und V170A verursacht wurde. Der Wirkungsverlust in Verbindung mit A156T betrug mehr als das 50-Fache. Der Multiplikationsfaktor für die Steigerung der Resistenz bei Vorliegen doppelter RAV war ungefähr gleich dem Multiplikationsprodukt der Multiplikationsfaktoren der einzelnen RAVs.

Im Rahmen einer kombinierten Auswertung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten, die in zwei Phase III-Studien eine vierwöchige Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin sowie anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhalten hatten, wurden bei 15 % aller Patienten nach Baseline RAVs nachgewiesen. Bei mit Victrelis behandelten Patienten, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*Sustained Virologic Response*, SVR) erzielten und deren Proben ausgewertet wurden, wurden bei 53 % nach Baseline RAVs nachgewiesen.

Die bei diesen Patienten am häufigsten (> 25 % der Patienten) nach Baseline aufgetretenen RAVs waren die Aminosäuresubstitutionen V36M (61 %) und R155K (68 %) bei Patienten, die mit dem Virusgenotyp 1a infiziert waren, sowie die Aminosäuresubstitutionen T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) und V170A (32 %) bei Patienten, die mit dem Virusgenotyp 1b infiziert waren.

Bei mit Victrelis behandelten Patienten war ein Ansprechen auf Interferon (definiert als Abnahme der Viruslast um $\geq 1 \log_{10}$ in Behandlungswoche 4) assoziiert mit einem selteneren Nachweis von RAVs; so wurden bei 6 % dieser Patienten RAVs nachgewiesen, verglichen mit 41 % der Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um $< 1 \log_{10}$ in Behandlungswoche 4 (schlechtes Ansprechen auf Interferon).

Bei mit Victrelis behandelten Patienten, die keine SVR erreichten und deren nach Baseline entnommene Proben in Hinblick auf RAVs untersucht wurden, war ein Ansprechen auf Interferon mit einem selteneren Nachweis von RAVs assoziiert; so wurden bei 31 % dieser Patienten nach Baseline RAVs nachgewiesen, verglichen mit 68 % der Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um $< 1 \log_{10}$ in Behandlungswoche 4.

Vor Therapiebeginn waren mittels Population Sequencing bei 7 % der Patienten RAVs nachweisbar. Insgesamt schien das Vorliegen von RAVs bei Baseline bei Patienten, die die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, nicht in nennenswertem Maß mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert zu sein.

Allerdings schien bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Interferon während der vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin die Wirksamkeit von Victrelis bei denjenigen Patienten reduziert zu sein, bei denen bei Baseline die Varianten V36M, T54A, T54S, V55A oder R155K nachgewiesen werden konnten. Patienten, die bei Baseline diese Varianten aufwiesen und nur schlecht auf Peginterferon alfa-2b/Ribavirin ansprachen, machten ungefähr einen Anteil von 1 % der Gesamtzahl der mit Victrelis behandelten Patienten aus. Das Vorliegen von RAVs bei Baseline schien

bei Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin nicht in bedeutendem Maße mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert zu sein.

Eine Datenanalyse aus einer laufenden Studie zur Langzeitnachbeobachtung an Patienten dieser Phase-III-Studien, die keine SVR erreichten, untersuchte das Weiterbestehen von RAVs. Die Mehrheit der Patienten (68 %-94 %) hatte RAVs, die im weiteren Verlauf der 6 bis 14-monatigen Nachbeobachtungsphase mittels Population Sequencing nicht mehr nachweisbar waren.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Victrelis als Therapie für eine chronische Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 wurde im Rahmen klinischer Studien der Phase III bei ca. 1.500 erwachsenen Patienten untersucht, die nicht vorbehandelt waren (SPRINT-2) bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten (RESPOND-2). In beiden Studien führte die zusätzliche Gabe von Victrelis zu der aktuellen Standardtherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) im Vergleich zur alleinigen Anwendung der Standardtherapie zu einem signifikanten Anstieg der Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR). Es ist darauf hinzuweisen, dass die Daten aus den zwei Schlüsselstudien mit Hilfe von retrospektiven Analysen miteinander verknüpft wurden, und dass diese retrospektiven Analysen dazu geführt haben, dass die empfohlene Dosierung geändert wurde im Vergleich zu den Dosierungen, die in einigen Subgruppen geprüft wurden.

Nicht vorbehandelte Patienten

Bei SPRINT-2 (P05216) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, in der zwei Therapieschemata mit 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR [Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung (600–1.400 mg/Tag oral, aufgeteilt auf zwei Dosen)] mit der alleinigen Anwendung von PR bei erwachsenen, nicht mit Interferon alfa vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV Genotyp 1) und mit Vorliegen von nachweisbaren HCV-RNA-Spiegeln verglichen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einem der folgenden drei Studienarme zugewiesen, wobei die Randomisierung in zwei Kohorten (Kohorte 1/keine schwarze Hautfarbe N= 938; Kohorte 2/schwarze Hautfarbe N=159) und stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a oder 1b) sowie der HCV-RNA-Viruslast (≤ 400.000 IE/ml vs. > 400.000 IE/ml) erfolgte:

- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 48 Wochen (PR48)
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 24 Wochen. Bei den Patienten wurde die Behandlung dann mit unterschiedlichen Schemata abhängig von den in Behandlungswoche (BW) 8 bestimmten Kriterien der response-gesteuerten Therapie (Victrelis-RGT) fortgesetzt. Bei allen Patienten dieses Studiensarms war die Dauer der Therapie mit Victrelis auf 24 Wochen begrenzt.
 - Patienten, bei denen in BW 8 keine HCV-RNA nachweisbar war (Patienten mit frühem Ansprechen, *early responder*) und bei denen außerdem bis BW 24 keine HCV-RNA nachweisbar war, setzten die Therapie zum Zeitpunkt der Visite in BW 28 ab und wurden anschließend nachbeobachtet.
 - Patienten, bei denen in BW 8 oder in einer späteren BW HCV-RNA nachweisbar war, die jedoch in BW 24 diesbezüglich negativ waren (Patienten mit spätem Ansprechen, *late responder*), wurden bei der Visite in BW 28 in verblindeter Weise auf Placebo umgestellt und setzten die Therapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin über weitere 20 Wochen fort bis zu einer Gesamtdauer der Behandlung von 48 Wochen.
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen und anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 44 Wochen (Victrelis-PR48)

Bei allen Patienten mit in BW 24 nachweisbarer HCV-RNA im Plasma wurde die Behandlung abgesetzt. „Dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (*Sustained Virologic Response*, SVR) auf die

Behandlung war definiert als Nichtnachweisbarkeit¹ von HCV-RNA im Plasma in Nachbeobachtungswoche 24.

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Berücksichtigung aller randomisierten Patienten mit Anwendung mindestens einer Dosis eines Prüfpräparats (vollständiges Analysekollektiv) zu einem signifikanten Anstieg der SVR-Raten in der kombinierten Kohorte (63 %-66 % in den Victrelis-haltigen Studienarmen versus 38 % in der Kontrollgruppe unter PR48) und verkürzte zudem die Therapiedauer bei early respondern auf 28 Wochen (siehe Tabelle 4). Eine Sekundäranalyse der Patienten, die nach der vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin mindestens eine Dosis Victrelis oder Placebo erhalten hatten (modifiziertes Intent-to-treat-Kollektiv), ergab SVR-Raten von 67 %-68 % in der kombinierten Kohorte der Victrelis-Studienarme im Vergleich zu 40 % in der PR48-Kontrollgruppe.

Tabelle 4.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)^{*}, Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Relapse-Raten[†] bei nicht vorbehandelten Patienten

Studienkohorten	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Alle Patienten	n = 368	n = 366	n = 363
SVR[‡] (in %) (n/N) 95% CI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
EOT (Nicht nachweisbare HCV-RNA) (in %) (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
Relapse[†] (in %) (n/N) 95% CI	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)

* Das vollständige Analysekollektiv (*Full Analysis Set*, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten (N = 1.097), die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparats erhalten hatten (Peginterferon alfa-2b, Ribavirin oder Victrelis). Das mittlere Alter der randomisierten Patienten betrug 49,1 Jahre.

Ethnische Zugehörigkeit der Patienten: 82 % weiße Hautfarbe, 14 % schwarze Hautfarbe, 2 % asiatischer Abstammung, 1 % Mischethnie, 1 % Ureinwohner der USA bzw. Alaskas.

Geschlechterverteilung: 60 % männliches und 40 % weibliches Geschlecht.

† Die Relapse-Rate bezeichnet den Anteil der Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (*End of Follow-up*, EOF), und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei Behandlungsende und Vorliegen von End of Follow-up (EOF)-Daten.

‡ SVR: Der letzte verfügbare Wert aus bzw. nach Nachbeobachtungswoche (NW) 24. Falls ein solcher Wert nicht vorlag, wurde der Wert aus NW 12 (gemäß dem „carried-forward-Ansatz“) verwendet. Die SVR24-Raten (SVR gemäß dem Ansatz „missing = failure“) waren nahezu identisch. Alle Patienten: 37 % in der Kontrollgruppe, 62 % unter Victrelis-RGT, 65 % unter Victrelis-PR48.

§ Die Anzahl der Patienten mit Zirrhose ist begrenzt (n=40).

Das Ansprechen auf Interferon (definiert als Rückgang der Viruslast um $\geq 1 \log_{10}$ in BW 4) war prädiktiv für ein SVR. Bei Patienten mit Ansprechen auf Interferon in BW 4 führte die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin zu SVR-Raten von 79 %-81 % im Vergleich zu 51 % unter der Standardtherapie. Bei Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um $< 1 \log_{10}$ in BW 4 (schlechtes Ansprechen auf Interferon) führte die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin zu SVR-Raten von 28 %-38 % im Vergleich zu 4 % unter der Standardtherapie.

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman -Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die bis einschließlich Woche 28 eine ähnliche Therapie erhielten

In Tabelle 5 ist das dauerhafte virologische Ansprechen pro Behandlungsarm bei nicht vorbehandelten Patienten, die early responder und late responder waren und die bis Woche 28 eine ähnliche Therapie erhalten hatten, dargestellt. Bei 57 % (208/368) der Patienten des Victrelis-RGT-Studienarms und bei 56 % (204/366) der Patienten des Victrelis-PR48-Studienarms war in BW 8 keine HCV-RNA mehr nachweisbar im Vergleich zu 17 % (60/363) der Patienten im PR-Studienarm.

Tabelle 5.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Relapse-Raten bei nicht vorbehandelten Patienten (early und late responder)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktschätzung des Unterschieds (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
Early responder (N=323)			
SVR (in %), (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
EOT (in %), (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Relapse (in %), (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Late responder (N=141)			
SVR (in %), (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,3]
EOT (in %), (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Relapse (in %), (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Angesichts der begrenzten Datenlage wird als konservativer Therapieansatz empfohlen, bei nicht vorbehandelten late respondern die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie auf 32 Wochen zu verlängern gegenüber den geprüften 28 Wochen für die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie. Daraus ergibt sich eine Gesamt-Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

Bei RESPOND-2 (P05101) handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen zu zwei Therapieschemata mit 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung [600–1.400 mg täglich oral aufgeteilt auf zwei Dosen]) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von PR bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die ein Ansprechen auf Interferon zeigten (historisch definiert als Abnahme der HCV-RNA-Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ in Woche 12 oder als Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA am Ende der vorangegangenen Therapie, aber späterem erneutem Nachweis von HCV-RNA im Plasma) die aber auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht dauerhaft angesprochen haben. Null-Responder (historisch definiert als Abnahme der HCV-RNA-Viruslast $< 2 \log_{10}$ in Woche 12 gegenüber Behandlungsbeginn) wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2:2 randomisiert und einem der folgenden Studienarme zugewiesen, wobei eine Stratifizierung gemäß dem Ansprechen auf die vorangegangene qualifizierende Therapie (Relapse vs. Nichtansprechen) und dem HCV-Subtyp (1a bzw. 1b) erfolgte:

- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 48 Wochen (PR48)
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen und anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 32 Wochen. Bei den Patienten wurde die Behandlung dann mit unterschiedlichen Schemata fortgesetzt, abhängig von den in BW 8 bestimmten Kriterien der response-gesteuerten-Therapie (Victrelis-RGT). Bei allen Patienten dieses Studienarms war die Dauer der Victrelis-Therapie auf 32 Wochen begrenzt.

- Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA in BW 8 (Patienten mit frühem Ansprechen, *early responder*) und in BW 12 schlossen die Therapie mit der Visite in BW 36 ab.
- Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in BW 8, jedoch ohne nachweisbare HCV-RNA in BW 12, (Patienten mit spätem Ansprechen, *late responder*) wurden bei der Visite in BW 36 in verblindeter Weise auf Placebo umgestellt und setzten die Therapie mit Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über weitere 12 Wochen fort, bis zu einer Gesamtdauer der Behandlung von 48 Wochen.
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen und anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 44 Wochen (Victrelis-PR48)

Bei allen Patienten mit in BW 12 nachweisbarer HCV-RNA im Plasma wurde die Behandlung abgesetzt. „Dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (SVR) auf die Behandlung war definiert als Nichtnachweisbarkeit¹ von HCV-RNA im Plasma in Nachbeobachtungswoche 24.

Das Hinzufügen von Victrelis zur Therapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte im Vergleich zu der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Berücksichtigung aller randomisierten Patienten mit Anwendung mindestens einer Dosis eines Prüfpräparats (vollständiges Analysekollektiv) zu einem signifikanten Anstieg der SVR-Raten (59–66 % in den Victrelis-haltigen Studienarmen vs. 21 % in der Kontrollgruppe unter PR48) und verkürzte zudem bei vielen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, die Behandlungsdauer auf 36 Wochen (siehe Tabelle 6). Eine Sekundäranalyse der Patienten, die nach der vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin mindestens eine Dosis Victrelis bzw. Placebo erhalten hatten, (modifiziertes Intent-to-treat-Kollektiv) ergab SVR-Raten von 61–67 % in den Victrelis-haltigen Studienarmen, im Vergleich zu 22 % in der Kontrollgruppe unter PR48.

Das Erreichen eines SVR war assoziiert mit dem Ansprechen auf die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin, und zwar unabhängig davon, ob hierfür das Ansprechen auf die vorangegangene Behandlung oder die Abnahme der HCV-RNA in BW 4 zugrunde gelegt wurde (siehe Tabelle 6). Das Ansprechen in BW 4 war ein stärkerer Prädiktor für das Erreichen eines SVR als das Ansprechen auf die vorangegangene Behandlung und ermöglichte bei den Patienten während der Behandlung die Vorhersage des Ansprechens auf Interferon.

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels eines quantitativen PCR-Assays mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Tabelle 6

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)^{*}, Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Relapse-Raten^{**} bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

		Victrelis- RGT (N = 162)	Victrelis- PR48 (N = 161)	PR48 (N = 80)	
Alle Patienten[§]		SVR ^{††} (in %), (n/N) 95% CI	59 (95/162) (51,5; 66,2)	66 (107/161) (59,2; 73,8)	21 (17/80) (12,3; 30,2)
		EOT (in %), (n/N) 95% CI	70 (114/162) (63,3; 77,4)	77 (124/161) (70,5; 83,5)	31 (25/80) (21,1; 41,4)
		Relapse ^{**} (in %), (n/N) 95% CI	15 (17/111) (8,6; 22,0)	12 (14/121) (5,9; 17,3)	32 (8/25) (17,3; 50,3)
Vorheriges Ansprechen auf die Therapie	Vorheriges Nicht- ansprechen^{***}	SVR ^{††} (in %), (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT (in %), (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relapse ^{**} (in %), (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Vorheriger Relapse[†]	SVR ^{††} (in %), (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relapse ^{**} (in %), (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Ansprechen in der Lead- in-Phase[‡] (Rückgang der Viruslast)	Rückgang < 1-log₁₀	SVR ^{††} (in %), (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT (in %), (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relapse ^{**} (in %), (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	Rückgang ≥ 1-log₁₀	SVR ^{††} (in %), (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT (in %), (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Relapse ^{**} (in %), (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Das vollständige Analysekollektiv (*Full Analysis Set*, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten (N = 403), die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparats erhalten hatten (Peginterferon alfa-2b, Ribavirin oder Victrelis). Das mittlere Alter der randomisierten Patienten betrug 52,7 Jahre. Ethnische Zugehörigkeit der Patienten: 85 % weiße Hautfarbe, 12 % schwarze Hautfarbe, 1 % asiatischer Abstammung, < 1 % Mischethnie, < 1 % hawaiianische oder andere pazifische Insulaner. Geschlechterverteilung: 67 % männliches und 33 % weibliches Geschlecht.

** Die Relapse-Rate bezeichnet den Anteil der Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (*End of Follow-up*, EOF), und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei Behandlungsende und Vorliegen von EOF-Daten.

*** vorherige Nonresponder = Patienten, die nach mindestens 12 Behandlungswochen unter der vorangegangenen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erzielten, jedoch bis Woche 12 eine Abnahme der HCV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ erreichten.

† Patient mit ehemaligem Relapse = Patienten, die nach mindestens 12 Behandlungswochen unter der vorangegangenen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erzielten, bei denen jedoch bei Behandlungsende keine HCV-RNA nachweisbar war.

‡ Bei 11 Patienten lagen keine Bestimmungen der HCV-RNA aus BW 4 vor, weshalb sie in der Auswertung des Ansprechens während der Lead-in-Phase nicht berücksichtigt wurden.

†† Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR): Der letzte verfügbare Wert aus bzw. nach Nachbeobachtungswoche (NW) 24. Falls ein solcher Wert nicht vorlag, wurde der Wert aus NW 12 gemäß dem „carried-forward-Ansatz“ verwendet. SVR-Raten (SVR gemäß dem Ansatz „missing = failure“): 17/80 (21,3 %) unter PR48, 94/162 (58,0 %) unter Victrelis-RGT, 106/161 (65,8 %) unter Victrelis-PR48.

§ Die Zahl der Patienten mit Leberzirrhose war begrenzt (n = 39).

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die bis zu Woche 36 eine ähnliche Therapie erhielten

Tabelle 7 zeigt pro Studienarm das dauerhafte virologische Ansprechen bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, die early responder (HCV-RNA nicht nachweisbar in BW 8) und late responder (HCV-RNA nachweisbar in BW 8,

anschließend aber nicht mehr nachweisbar) waren und die bis Woche 36 eine ähnliche Therapie erhielten.

Tabelle 7.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und relapse bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten (early und late responder).

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktschätzung des Unterschieds (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
Early responder (N=144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	- 8,5 [- 16,8; -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Relapse %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Late responder (N=75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relapse %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Im Hinblick auf die unzureichende Datenlage wird als konservative Maßnahme bei vorbehandelten early responder-Patienten im Vergleich zu den untersuchten 36 Wochen Gesamtbehandlungsdauer (RGT getestet) eine Verlängerung der Gesamtbehandlungsdauer auf 48 Wochen empfohlen, mit einer 12-wöchigen Peginterferon/Ribavirin-Konsolidierungsphase nach Beendigung der 3-fach-Kombinationsbehandlung in Woche 36.

Eine Studie mit Peginterferon alfa-2a bei vorbehandelten Patienten erbrachte vergleichbare Ergebnisse wie die Studie P05101 (siehe Abschnitt 4.4.).

Experimentelle pharmakogenomische Analyse zu IL28B in Phase-III-Studien mit Victrelis

Das Vorliegen einer bestimmten Genvariante in der Nähe des für Interferon-lambda-3 kodierenden Gens (*IL28B* rs12979860, Austausch von C durch T) ist von hohem prädiktivem Wert für ein Ansprechen auf Peginterferon alfa-2b/Ribavirin. Eine Genotypisierung von *IL28B* rs12979860 wurde bei 653 von 1 048 Patienten (62 %) der SPRINT-2-Studie (nicht vorbehandelt) und bei 259 von 394 Patienten (66 %) der RESPOND-2-Studie (Nichtansprechen auf eine vorangegangene Therapie oder Rückfall) vorgenommen (Beschreibungen dieser Studien finden sich in Abschnitt 5.1). Die Ergebnisse dieser retrospektiven Subgruppen-Analyse sind aufgrund der geringen Fallzahl und möglicher Unterschiede im Kollektiv der Subgruppe gegenüber dem Gesamtkollektiv der Studie differenziert zu betrachten.

Welchen zusätzlichen Nutzen die Ergänzung der 2-fach-Kombinationstherapie um Victrelis bei C/C-Patienten bietet, ist abhängig von der jeweiligen Wahrscheinlichkeit, auch nur unter der 2-fach-Kombinationstherapie eine SVR zu erzielen. Bei 89 % der nicht vorbehandelten C/C-Patienten unter 3-fach-Kombinationstherapie lag die HCV-RNA in BW 8 unter der Nachweisgrenze, so dass die Patienten für eine verkürzte Therapiedauer in Frage kamen gegenüber 52 % bei den nicht vorbehandelten non-C/C-Patienten.

Tabelle 8.
Dauerhafte virologische Ansprechraten (SVR) nach *IL28B* rs12979860-Genotyp

Klinische Studie	<i>IL28B</i> rs12979860-Genotyp	PR48* SVR in % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR in % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR in % (n/N)
SPRINT-2 (nicht vorbehandelte Patienten)	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 (Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie ansprochen oder einen Rückfall erlitten haben)	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)

*Die Beschreibungen der Studien zu jedem Studienarm finden sich in Abschnitt 5.1.

Ob durch ein frühes virologisches Ansprechen auf die Behandlung und/oder *IL28B*-Genotyp verlässlich Patienten identifiziert werden können, bei denen durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir zur 2-fach-Kombinationstherapie ein signifikanter Nutzen (höhere SVR-Raten oder kurze Behandlungsdauer) unwahrscheinlich ist, wird derzeit untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat den Inhaber der Zulassung von Victrelis von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit chronischer Virushepatitis C zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Boceprevir wurde nach oraler Anwendung mit einer medianen t_{max} von 2 Stunden resorbiert. Im Steady State stiegen AUC, C_{max} und C_{min} weniger als dosisproportional an. Zudem zeigten einzelne Expositionen beträchtliche Überschneidungen bei 800 mg und 1.200 mg, was auf eine bei höheren Dosen nachlassende Resorption hindeutet. Die Akkumulation von Boceprevir ist minimal und das pharmakokinetische Steady State wird bei dreimal täglicher Anwendung nach ca. 1 Tag erreicht.

Bei gesunden Probanden, die ausschließlich Boceprevir 800 mg dreimal täglich erhielten, war die Wirkstoffexposition gegenüber Boceprevir gekennzeichnet durch eine AUC(τ) von 6.147 ng*h/ml, eine C_{max} von 1.913 ng/ml und eine C_{min} von 90 ng/ml. Die pharmakokinetischen Ergebnisse bei gesunden Probanden und HCV-infizierten Patienten waren vergleichbar.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Victrelis wurde nicht untersucht.

Auswirkungen von Nahrung auf die Resorption nach oraler Anwendung

Victrelis ist zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit führte im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand zu einer Steigerung der Boceprevir-Exposition um bis zu 60 % bei einer Dosierung von 800 mg dreimal täglich. Die Bioverfügbarkeit von Boceprevir ist sowohl unabhängig von der Art der Mahlzeit (d. h. unabhängig von einem hohen oder niedrigen Fettgehalt) als auch unabhängig davon, ob die Einnahme 5 Minuten vor dem Essen, während des Essens oder unmittelbar nach dem Essen erfolgt.

Verteilung

Boceprevir hat im Steady State ein mittleres apparentes Verteilungsvolumen (Vd/F) von ca. 772 l. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 800 mg liegt Victrelis zu ca. 75 % an humanes Plasmaprotein gebunden vor. Boceprevir wird als Mischung mit ungefähr gleichen Anteilen zweier Diastereomere verabreicht, die im Plasma rasch interkonvertieren. Im Steady State beträgt das Verfügbarkeitsverhältnis der beiden Diastereomere ca. 2:1, wobei das prädominante Diastereomer pharmakologisch aktiv ist.

Biotransformation

In vitro-Studien deuten darauf hin, dass Boceprevir hauptsächlich über den Aldo-Keto-Reduktase(AKR)-vermittelten Reaktionsweg zu Keton-reduzierten Metaboliten ohne Aktivität gegen HCV verstoffwechselt wird. Nach Verabreichung einer oralen 800 mg-Einzeldosis von ¹⁴C-Boceprevir wurden diastereomere Keton-reduzierte Metaboliten als die im Blutkreislauf am häufigsten zirkulierende Metaboliten identifiziert, deren mittlere Exposition ungefähr 4-mal höher war als die von Boceprevir. Boceprevir durchläuft zudem –in geringerem Ausmaß – eine durch CYP3A4/5 vermittelte oxidative Verstoffwechslung.

Elimination

Boceprevir wird mit einer mittleren Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von ca. 3,4 Stunden eliminiert. Boceprevir zeigt im Organismus eine mittlere Gesamt-Clearance (Cl/F) von ca. 161 l/h. Nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 800 mg ¹⁴C-Boceprevir wurden ca. 79 % der Dosis über den Stuhl und ca. 9 % über den Urin ausgeschieden, wobei das verabreichte ¹⁴C zu 8 % in Form von Boceprevir über den Stuhl bzw. zu 3 % in Form von Boceprevir über den Urin ausgeschieden wurde. Diese Daten deuten darauf hin, dass Boceprevir hauptsächlich über die Leber eliminiert wird.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie bei Patienten mit stabilen chronischen Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade (leicht, mittelschwer bzw. schwer) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter festgestellt; es werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberzirrhose und einem Child-Pugh-Wert > 6 (Klasse B und C; siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit chronischer Nierenkrankheit im Endstadium und gesunden Probanden festgestellt. Boceprevir wird durch Dialyse nicht eliminiert. Bei solchen Patienten sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen jeglichen Schweregrads sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Geschlecht

Es wurden in den Phase-III-Studien keine geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede bei erwachsenen Patienten festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

Eine populationspharmakokinetische Auswertung zu Victrelis ergab, dass die ethnische Zugehörigkeit keine wesentlichen Auswirkungen auf die Exposition hat.

Alter

Eine populationspharmakokinetische Auswertung zu Victrelis ergab, dass das Alter keine offenkundigen Auswirkungen auf die Exposition hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer *in vitro* Purkinje-Faser-Studie am Hund verlängerte Boceprevir die Dauer des Aktionspotentials mit inverser Frequenzabhängigkeit; die klinische Relevanz bleibt unklar.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosisgabe zeigte Boceprevir bei Ratten eine Hodendegeneration bei einer systemischen Exposition, die niedriger war als die beim Menschen unter der empfohlenen humanen therapeutischen Dosis. Dies wurde bei Mäusen oder Affen nicht beobachtet.

Boceprevir hat in einer Reihe von *in vitro*- oder *in vivo*-Assays, darunter Assays zur bakteriellen Mutagenität, Assays in humanen peripheren Blutlymphozyten und Maus-Mikrokern-Assays, keine Genotoxizität gezeigt.

In zweijährigen Studien zur Karzinogenität wurde keine Karzinogenität beobachtet; jedoch wurde bei Mäusen bei einer systemischen Exposition, die um das 5,7-Fache höher war als die Exposition beim Menschen unter der Anwendung der empfohlenen therapeutischen Dosis, eine nicht statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz an hepatozellulären Adenomen festgestellt. Bei Ratten wurden keine Karzinome oder Adenome beobachtet. Die hepatozellulären Tumoren werden auf Enzyminduktion zurückgeführt und daher für den Menschen als nicht relevant betrachtet.

Boceprevir/Arzneimittelmetaboliten gingen bei laktierenden Ratten in die Milch über. Die Exposition mit Boceprevir bei menschlichen Säuglingen durch Stillen wird auf weniger als 1 % der Dosis geschätzt.

Bei weiblichen Ratten verursachte Boceprevir reversible Auswirkungen auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei einer Exposition, die der 1,2-fachen der beim Menschen unter der Anwendung der empfohlenen therapeutischen Dosis entsprach. Eine verringerte Fertilität wurde auch bei männlichen Ratten beobachtet, höchstwahrscheinlich als Folge einer Degeneration der Hoden (bei Mäusen und bei Affen wurde keine Hodendegeneration beobachtet). Für Boceprevir wurde an Ratten und Kaninchen gezeigt, dass es bei toxischen Dosisspiegeln für die Muttertiere kein embryotoxisches oder teratogenes Potential besitzt.

Daten von Ratten-Jungtieren deuten daraufhin, dass sich das pharmakokinetische Profil von Boceprevir von dem von erwachsenen Tieren unterscheiden könnte. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass manche Stoffwechselwege beim Jungtier noch nicht vollständig ausgereift sind. Daten zur klinischen Exposition bei Kinder und Jugendlichen liegen bislang nicht vor (siehe Abschnitt 4.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

- Natriumlaurylsulfat
- Mikrokristalline Zellulose
- Lactose-Monohydrat
- Croscarmellose-Natrium
- Vorverkleisterte Stärke
- Magnesiumstearat

Kapselhülle:

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

Rote Aufdruckfarbe:

- Schellack
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lagerung beim Apotheker

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Lagerung beim Patienten

- Bis zum Verfalldatum im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

ODER

- Außerhalb des Kühlschranks bis zum Verfalldatum und nicht länger als 3 Monate bei nicht mehr als 30°C lagern. Danach soll das Arzneimittel entsorgt werden.

Im Originalblister aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Polychlorotrifluoroethylen /PVC/Aluminium-Blisterpackungen, wobei 4 Hartkapseln pro Blisteraushöhlung enthalten sind. Jede Blisteraushöhlung ist durch Thermoversiegelung mit einer abziehbaren Folie in der Form verschlossen, so dass 3 Blisteraushöhlungen pro Blisterkarte vorhanden und verpackt sind.

Packungsgrößen: Faltschachtel mit 84 Hartkapseln und Mehrfachpackung mit 336 (4 Faltschachteln mit jeweils 84) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/704/001
EU/1/11/704/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**

- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

• **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung allen Ärzten, die Victrelis voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, ein professionelles Fortbildungspaket für Angehörige der Gesundheitsberufe bereitgestellt wird, das Folgendes enthält:

- die Fortbildungsmaterialien für Ärzte (*Physician Educational Materials*, PEM);
- die (vollständige) Fachinformation;
- die Gebrauchsinformation.

Die PEM müssen folgende wesentlichen Elemente beinhalten:

- Ausführliche Angaben zu dem mit der Anwendung von Victrelis assoziierten Risiko für das Auftreten hämatologischer Erkrankungen (insbesondere einer Anämie), bestehend aus einer faktischen Beschreibung der hämatologischen Erkrankungen in Hinblick auf deren Häufigkeit und der Zeitdauer bis zu ihrem Auftreten sowie in Hinblick auf die damit verbundenen klinischen Symptome
- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Riskomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 2.4 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss folgende Maßnahmen innerhalb der angegebenen Fristen durchführen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat Ergebnisse der Studie P06086 vorzulegen, um die Auswirkungen der Behandlung der Anämie auf die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit der Therapie mit Victrelis weiter zu belegen. Die Ergebnisse der Studie P06086 werden bis April 2012 vorgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss weitere Belege vorlegen für die Höhe des Zusatznutzens von Victrelis in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit, eine SVR mit der alleinigen Kombinationstherapie zu erreichen, auf der Grundlage prädiktiver Faktoren für das Ansprechen auf Interferon (II28b).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt bis Mai 2014 die Ergebnisse einer nach einem vereinbarten Protokoll durchgeführten Studie zu dieser Thematik vor.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Äußere Faltschachtel mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victrelis 200 mg Hartkapseln
Boceprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Mehrfachpackung: 336 (4 Faltschachteln mit jeweils 84) Hartkapseln
84 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG



Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht durch den Blister durchdrücken.
Zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.
Dreimal täglich einnehmen: morgens, nachmittags und abends.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**Lagerung beim Apotheker**

Im Kühlschrank lagern.

Lagerung beim Patienten

- Bis zum Verfall im Kühlschrank lagern.

ODER

- Außerhalb des Kühlschranks für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten bei nicht mehr als 30°C bis zum Verfall lagern.

Im Originalblister aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/704/001 336 Hartkapseln
EU/1/11/704/002 84 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Victrelis

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Innere Faltschachtel ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victrelis 200 mg Hartkapseln
Boceprevir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Hartkapseln. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG



Zum Einnehmen.
Nicht durch den Blister durchdrücken.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

- Bis zum Verfall im Kühlschrank lagern.

ODER

- Außerhalb des Kühlschranks für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten bei nicht mehr als 30°C bis zum Verfall lagern.

Im Originalblister aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/704/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Victrelis

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victrelis 200 mg Hartkapseln
Boceprevir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN



Hier öffnen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Victrelis 200 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Boceprevir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Victrelis und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Victrelis beachten?
3. Wie ist Victrelis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Victrelis aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VICTRELIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Was Victrelis ist

Victrelis enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Boceprevir, der dazu beiträgt, die Hepatitis C-Infektion durch Hemmung der Virus-Vermehrung zu bekämpfen. Victrelis muss immer zusammen mit zwei anderen Arzneistoffen angewendet werden. Diese heißen Peginterferon alfa und Ribavirin. Victrelis darf nicht alleine angewendet werden.

Wofür Victrelis angewendet wird

Victrelis wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren in Kombination mit den beiden Wirkstoffen Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (auch als HCV-Infektion bezeichnet) angewendet.

Victrelis kann sowohl bei Erwachsenen angewendet werden, die noch keine Vorbehandlung der HCV-Infektion erhalten haben als auch bei Erwachsenen, die zuvor bereits Arzneimittel erhalten haben, die als „Interferone“ bzw. „pegylierte Interferone“ bezeichnet werden.

Wie Victrelis wirkt

Victrelis wirkt, indem es die Menge an Hepatitis C-Viren im Körper senkt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON VICTRELIS BEACHTEN?

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** (überempfindlich) gegen Boceprevir oder einen der sonstigen (in Abschnitt 6 genannten) Bestandteile von Victrelis sind
- wenn Sie **schwanger** sind
- wenn Sie eine schwerwiegende **Lebererkrankung** haben (außer Hepatitis C)
- wenn Sie eine so genannte „Autoimmunhepatitis“ haben
- wenn Sie Bepridil, Pimozid, orales Midazolam, orales Triazolam, Arzneimittel vom Ergotamin-Typ (wie z.B. Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin oder Methylegonovin), Lumefantrin, Halofantrin oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren einnehmen.

Nehmen Sie Victrelis nicht ein, wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen. Wenn Sie sich diesbezüglich nicht sicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Victrelis einnehmen.

Anmerkung: Bitte lesen Sie vor Beginn der Einnahme von Victrelis auch den Abschnitt „... darf nicht angewendet werden“ in den Packungsbeilagen von Peginterferon alfa und Ribavirin.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Victrelis ist erforderlich,

Sie sollten vor Beginn der Einnahme des Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker informieren,

- wenn Sie jemals eine Blutkrankheit wie z.B. **Anämie** (Blutarmut) hatten (wenn Sie einen Mangel an ausreichend gesunden roten Blutkörperchen haben, die den Sauerstoff in Ihrem Körper transportieren)
- wenn Sie jemals eine Blutkrankheit wie z.B. Neutropenie (Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen) hatten. Neutropenie beeinträchtigt die Fähigkeit des Körpers, Infektionen zu bekämpfen
- wenn Sie (neben der Hepatitis C-Infektion) eine andere **Lebererkrankung** haben
- wenn Sie auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen haben und Ihnen gesagt wurde, dass Sie ein „Null-Responder“ sind
- wenn Sie mit **HIV** (humanes Immundefizienzvirus) infiziert sind oder wenn Sie jemals andere Störungen des Immunsystems hatten
- wenn Sie eine Organtransplantation erhalten haben
- wenn Sie eine andere als Genotyp 1-Hepatitis C haben
- wenn Sie auf eine vorangegangene Therapie mit einem HCV-Protease-Inhibitor nicht angesprochen haben
- wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie Herzrhythmusstörungen haben, insbesondere eine Störung, die "QT-Verlängerung" genannt wird
- wenn Sie einen niedrigen Kaliumspiegel im Blut haben (Hypokaliämie)

Falls einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen (oder falls Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie vor der Einnahme von Victrelis mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Untersuchungen

Ihr Arzt wird Ihr Blut regelmäßig untersuchen. Diese Blutuntersuchungen werden aus mehreren Gründen durchgeführt:

- damit Ihr Arzt feststellt, ob Sie auf die Behandlung ansprechen
- um Ihrem Arzt bei der Entscheidung zu helfen, wie lange Sie mit Victrelis behandelt werden.

Bei Einnahme von Victrelis mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden oder vor kurzem angewendet haben. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel.

Insbesondere dürfen Sie Victrelis nicht einnehmen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Bepridil - Arzneimittel bei Herzproblemen
- Pimozid - Arzneimittel für die Behandlung von psychischen Problemen
- Midazolam zum Einnehmen oder Triazolam zum Einnehmen - Beruhigungsmittel
- „Mutterkorn“-artige Arzneimittel, wie z.B. Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin oder Methylergonovin – die bei Migräne und Cluster-Kopfschmerzen verwendet werden
- Lumefantrin und Halofantrine – Arzneimittel gegen Malaria
- Tyrosin-Kinase-Hemmer – Arzneimittel gegen Krebs

Nehmen Sie Victrelis nicht ein, falls Sie eines oder mehrere der oben genannten Arzneimittel einnehmen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Victrelis mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker auch, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung (Drospirenon-haltig)
- CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)
- Antiarrhythmika- Amiodaron, Chinidin
- antimikrobielle Arzneimittel – Pentamidin
- einige Neuroleptika
- Antimykotika-haltige Arzneimittel - Ketaconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor - Efavirenz
- HIV-Protease-Inhibitoren – Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Ritonavir
- Integrase-Inhibitor – Raltegravir
- Intravenöse Beruhigungsmittel - Benzodiazepine (z.B. Alprazolam, Midazolam, Triazolam)
- Immunsuppressiva – Tacrolimus, Cyclosporin
- Statine - Simvastatin oder Atorvastatin
- Methadon

Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Schwangerschaft ist aufgrund der Anwendung von Victrelis mit Ribavirin während und bis 6 Monate nach Abschluss der Therapie zu vermeiden. Behandelte Patienten und ihre Partner müssen zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden, wenn Boceprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wird.

Es ist möglich, dass Boceprevir in die Muttermilch ausgeschieden wird. Falls Sie stillen, wird Ihr Arzt Ihnen raten, abzustillen oder Victrelis abzusetzen, solange Sie stillen.

Anmerkung: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ in den Packungsbeilagen von Peginterferon alfa und Ribavirin, bevor Sie mit der Einnahme von Victrelis beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Victrelis hat keine Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit, Werkzeuge zu benutzen oder Maschinen zu bedienen. Allerdings kann die Therapie-Kombination von Victrelis, Peginterferon alfa und Ribavirin bei Ihnen Müdigkeit, Ohnmacht, Schwindel, Blutdruckveränderungen, Verwirrtheit oder Verschwommensehen hervorrufen. Wenn dies auftritt, dürfen Sie kein Kraftfahrzeug lenken oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Victrelis

Victrelis enthält Lactose (eine Zuckerart). Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie einige Zuckerarten nicht vertragen oder nicht verdauen können (wenn Sie also eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckerarten aufweisen), wie dies z.B. beim Lapp-Lactasemangel oder bei der Glucose-Galactose-Malabsorption der Fall ist, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels bitte mit Ihrem Arzt.

3. WIE IST VICTRELIS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Victrelis immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wieviel Sie einnehmen müssen

Die übliche Dosis von Victrelis beträgt dreimal täglich jeweils 4 Kapseln (insgesamt 12 Kapseln pro Tag). Nehmen Sie die Kapseln morgens, nachmittags und abends zusammen mit einer Mahlzeit oder einem kleinen Imbiss ein. Die Anwendung ohne Nahrung kann die Möglichkeit auf einen Behandlungserfolg ernsthaft beeinträchtigen.

Wie Sie Victrelis einnehmen müssen

- Ziehen Sie den Streifen ab, um die Kapsel freizulegen. Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Blisterpackung, da das Durchdrücken der Kapsel durch die Verpackung zum Bruch der Kapsel führen kann.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel über den Mund ein.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel zusammen mit einer Mahlzeit oder einem kleinen Imbiss ein.

Anmerkung: Bitte lesen Sie auch den Abschnitt „NEBENWIRKUNGEN“ in den Packungsbeilagen von Peginterferon alfa und Ribavirin, bevor Sie mit der Einnahme von Victrelis beginnen

Wenn Sie eine größere Menge von Victrelis eingenommen haben, als Sie sollten

Sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf, wenn Sie eine größere Menge Victrelis eingenommen haben als Sie sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Victrelis vergessen haben

- Falls Sie eine Dosis vergessen haben und die Einnahme der nächsten Dosis erst in mehr als 2 Stunden vorgesehen ist, nehmen Sie die vergessene Dosis zusammen mit einer Mahlzeit ein. Nehmen Sie anschließend Ihre Kapseln wieder wie gewohnt ein.
- Falls die Einnahme Ihrer nächsten Dosis jedoch in weniger als 2 Stunden vorgesehen ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie Fragen zum Vorgehen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Victrelis abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Victrelis nur auf Anweisung Ihres Arztes ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Victrelis Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Anwendung dieses Arzneimittels auftreten.

Brechen Sie die Einnahme von Victrelis ab und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt. Gegebenenfalls benötigen Sie dringend ärztliche Behandlung:

- Atemnot, pfeifender Atem oder Nesselsucht - Dies sind Anzeichen einer allergischen Reaktion.

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (mehr als 1 von 10 Behandelten)

Allgemein: Kopfschmerzen; Schüttelfrost, Fieber; Übelkeit; grippeartige Symptome, Schwindelgefühl; Schlaflosigkeit; Appetitverlust, Gewichtsabnahme; Kurzatmigkeit

Mund, Nase oder Rachen: Husten; trockener Mund; seltsamer Geschmack

Haut und Haare: Trockene Haut, Juckreiz, Ausschlag; Haarausfall oder Ausdünnung des Haares

Gelenke und Muskeln: Ungewöhnliche Schwäche; schmerzende, geschwollene Gelenke; Muskelschmerzen, die nicht durch körperliche Betätigung verursacht sind

Magen und Darm: Durchfall; Erbrechen

Psychische Erkrankungen: Angstgefühl; Gefühl tiefer Traurigkeit oder Wertlosigkeit (Depression); Reizbarkeit, Gefühl der Anspannung und Unruhe

Blut: Verringerung der Zahl der roten Blutzellen (die Anzeichen umfassen Müdigkeit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit bei körperlicher Betätigung); geringe Anzahl an weißen Blutzellen (die Anzeichen umfassen ein vermehrtes Auftreten von Infektionen, einschließlich Fieber, schweren Schüttelfrosts, Halsschmerzen oder wunden Stellen im Mund)

Häufig (weniger als 1 von 10 Behandelten)

Allgemein: Zittern; Ohnmacht; Beschwerden beim Atmen, Erschöpfung; Durstgefühl; Schlafstörungen; pochende Kopfschmerzen; allgemeines Unwohlsein; Drehschwindel
Augen oder Ohren: Trockene Augen; Tinnitus (Ohrgeräusche); Veränderungen der Sehfähigkeit

Mund, Nase oder Rachen: Schmerzen im Mund, Zahnschmerzen; Schmerzen beim Schlucken; Nasenbluten, verstopfte Nase; Veränderung des Geruchssinns; wunde und erhabene Stellen im Mund; starker Durst bei trockenem Mund oder trockener Haut; Schwellung der Schilddrüse, des Rachens oder des Kehlkopfs; wunde oder geschwollene Stellen im Mund, brennendes Gefühl auf der Zunge; Gefühl von Spannung oder Druck in Nase und Wangen sowie hinter den Augen (manchmal zusammen mit pochenden Schmerzen, Fieber oder verstopfter Nase - Sinusitis)

Haut und Haare: Herpes, Kribbeln oder Taubheitsgefühl der Haut; verringertes Tastempfinden oder verringerter Tastsinn; Hautausschlag, fleckförmiger Hautausschlag, Hautrötung; geröteter erhabener Hautausschlag, zuweilen mit eitergefüllten Blasen; heiße, empfindliche und gerötete Haut, zuweilen mit Fieber und Schüttelfrost; Hauterkrankung mit dichten, fleckförmigen Hautrötungen (häufig mit silberweißen Schuppen)

Gelenke und Muskeln: Muskelkrämpfe; Müdigkeitsgefühl, Muskelschwäche, Kältegefühl; Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen in Armen und Beinen

Magen und Darm: Magenschmerzen und Schmerzen im rechten oberen Bereich von Bauch oder Rücken; Brennen im Magen, Magenverstimmung; Gefühl des Aufgeblähtheits, Aufstoßen

Analbereich: Blähungen; Hämorrhoiden; Schwierigkeiten beim Stuhlgang (Verstopfung)

Harntrakt: Häufigeres Wasserlassen

Geschlechtsorgane: Verringerung des Sexualtriebs; Erektionsstörungen

Psychische Erkrankungen: Stimmungsänderungen, Agitiertheit (Unruhe); Gedächtnisverlust, Konzentrationsschwierigkeiten

Brustbereich: Beschwerden beim Atmen; Beschwerden oder Schmerzen im Brustbereich; Gefühl von Schwere im Brustbereich, zusammen mit Beschwerden beim Atmen oder pfeifendem Atem

Herz und Kreislauf: Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag; hoher oder niedriger Blutdruck

Blut: Verringerung der Zahl der Blutplättchen (die Anzeichen umfassen ein häufigeres Auftreten von Blutungen oder Blutergüssen als üblich)

Gelegentlich (weniger als 1 von 100 Behandelten)

Allgemein: Ohnmacht; Benommenheit, Arthritis (Entzündung der Gelenke); erhöhte Blutungsneigung; geschwollene Drüsen am Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leistengegend; starke brennende oder stechende Schmerzen; erhöhte Lichtempfindlichkeit, erhöhte Geräuschempfindlichkeit, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Berührungsreizen, erhöhte Geschmacksempfindlichkeit

Augen oder Ohren: Bindehautentzündung; Augenschmerzen; Taubheit; Hörstörungen; Schwellungen im Bereich der Augenlider; verstärkter Tränenfluss; Flüssigkeitsaustritt aus den Ohren oder Augen; abnormes Gefühl im Bereich der Augen, rote Flecken im Augenweiß

Mund, Nase oder Rachen: Heiserkeit, trockener Rachen oder Lippen; Schmerzen oder Blutungen am Zahnfleisch; empfindliche Zähne oder Zahnschmerzen; geschwollene oder verfärbte Zunge bzw. wunde Stellen auf der Zunge; Blasenbildung auf der Zunge; starke Schmerzen beim Schlucken; Schmerzen im Brustkorb im Bereich der Lunge; sich beim tiefen Einatmen verschlimmernde Schmerzen im Brustkorb; unkontrollierter Speichelfluss; Gelbfärbung im Augenweiß oder auf der Haut

Haut und Haare: Nesselsucht; verstärktes Schwitzen; offene wunde Stellen; Hitzeunverträglichkeit; deutliche Gesichtsrötung; Blässe; Gelbfärbung der Haut; durch Sonneneinstrahlung verursachter Ausschlag; gestörte Wundheilung

Füße, Hände, Beine oder Arme: Schmerzen, Taubheit, Kribbeln oder Prickeln; Blutgerinnsel in einer Vene; Kältegefühl in den Armen oder Beinen

Magen und Darm: Unterleibsschmerzen; Bauchspeicheldrüsenentzündung

Harntrakt: Schmerzen beim Wasserlassen; Brennen oder Probleme beim Wasserlassen; vermehrter nächtlicher Harndrang

Rektal- oder Analbereich: Juckreiz im Analbereich; Unfähigkeit zum Stuhlgang oder verfärbter Stuhl; häufigerer Stuhlgang; Hämorrhoiden oder Analblutung
Geschlechtsorgane: Ausbleiben der Regelblutung; starke oder verlängerte Regelblutung; Gebärmutterblutung
Psychische Erkrankungen: Wut; feindselige Haltung oder Verhalten; Drohverhalten; Probleme mit Substanzmissbrauch, abnormes Verhalten; Gefühl der Verwirrtheit; Selbstmordgedanken; plötzlich einsetzende starke Angstgefühle oder Besorgnis; Verfolgungswahn; Problemlösungsstörungen
Muskeln: Knochenschmerzen; lokale oder großflächige Schmerzen
Brustbereich: Lungenentzündung
Herz und Kreislauf: Unregelmäßiger oder schneller Herzschlag; durch schlechte Blutversorgung des Herzens verursachte Herzerkrankung
Blut: Hoher Kaliumspiegel im Blut

Selten (weniger als 1 von 1.000 Behandelten)

Allgemein: Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schilddrüsentumor; Blutvergiftung; Schwellung oder Knötchenbildung in Körperorganen; eine Erkrankung, die zu einer fortschreitenden Muskellähmung führt; Erkrankung des Gehirns (die Anzeichen umfassen Kopfschmerzen und Fieber, Lähmung von Körperteilen, Nackensteife oder Lichtempfindlichkeit)

Augen oder Ohren: Ohrenschmerzen; schlechtes oder verschwommenes Sehen

Haut und Haare: Hautrötung; bakterielle Hautinfektion

Magen und Darm: Verdauungsstörungen; blutiges Erbrechen; Durchfall, Magenkrämpfe oder starke Magenschmerzen (Bauchschmerzen)

Geschlechtsorgane: Verringerung der Spermienzahl

Psychische Erkrankungen: Stimmungsveränderungen; Gefühl, als würde Ihr Leben auseinanderfallen; Sehen, Spüren oder Hören von Dingen, die in Wirklichkeit nicht existieren (Halluzinationen); Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch; großes Glücksgefühl (Manie) mit anschließendem Empfinden tiefer Traurigkeit oder Wertlosigkeit

Brustbereich: Kurzatmigkeit im Liegen; schwerwiegende Lungeninfektion wie z. B. Lungenentzündung; stechende Schmerzen im Brustbereich, die sich beim Atmen verschlimmern; Schmerzen direkt hinter dem Brustbein, die in Nacken und Schultern ausstrahlen können

Herz und Kreislauf: Herzanfall; Atemstillstand; Blutgerinnsel im Bein oder Arm; verringerter Blutfluss in Teile des Gehirns

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VICTRELIS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nehmen Sie Victrelis nach dem Verfalldatum, das auf der Etikettierung nach EXP/Verwendbar bis genannt wird, nicht mehr ein. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Lagerung beim Apotheker

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Lagerung beim Patienten

- Bis zum Verfall im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

ODER

- Außerhalb des Kühlschranks für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten bei nicht mehr als 30°C bis zum Verfall lagern. Nach dem angegebenen Verfalldatum ist das Arzneimittel zu entsorgen.

Im Originalblister aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Victrelis enthält

- Der Wirkstoff ist Boceprevir. Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumlaurylsulfat, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Gelatine und Schellack.

Wie Victrelis aussieht und Inhalt der Packung

Die Hartkapseln haben ein gelblich braunes Kapseloberteil mit in roter Farbe aufgedrucktem „MSD“-Logo und ein cremefarbenes Kapselunterteil, auf dem „314“ in roter Farbe aufgedruckt ist.

Abziehblisters mit je 12 Hartkapseln (3x4-Blisteraushöhlungen mit Kapseln).

Packungsgrößen: Faltschachtel mit 84 Hartkapseln und Mehrfachpackung mit 336 (4 Faltschachteln mit jeweils 84) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Hersteller

SP Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38693 (+32 (0)2 7766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38693 (+32 (0)2 7766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Magyarország Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673
(+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
ISmail@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
doccen@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: +800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: +31 (0) 800 9999000
(+31 (0) 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Lietuva

UAB "Merck Sharp & Dohme"

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.