

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 200 mg boceprevir.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 56 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hver kapsel har en gulbrun, ugjennomsiktig topp med en "MSD"-logo trykt med rødt blekk og en off-white, ugjennomsiktig bunn med koden "314" trykt med rødt blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Victrelis er indisert for behandling av kronisk hepatitt C (CHC) genotype 1-infeksjon, i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin hos voksne pasienter med kompensert leversykdom, som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Victrelis bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering

Victrelis må administreres i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin. Preparatomtalene for peginterferon alfa og ribavirin (PR) må konsulteres før behandlingsstart med Victrelis.

Anbefalte dose Victrelis er 800 mg administrert oralt tre ganger daglig (TID) sammen med mat (et fullt eller lett måltid). Maksimal daglig dose Victrelis er 2400 mg. Administrasjon uten mat kan føre til netto effektreduksjon på grunn av sub-optimal eksponering.

Pasienter uten cirrhose som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling

Følgende doseringsanbefalinger avviker fra doseringen som er undersøkt i fase 3-studier for enkelte undergrupper (se pkt. 5.1).

Tabell 1

Varighet av behandling i henhold til retningslinjene "Response Guided Therapy" (RGT) hos pasienter uten cirrhose som ikke tidligere er behandlet eller som ikke har respondert på tidligere behandling med interferon og ribavirin

	VURDERING* (HCV-RNA-resultater [†])		TILTAK
	Ved behandlingsuke 8	Ved behandlingsuke 24	
Tidligere ubehandlede pasienter	Ikke-detekterbar	Ikke-detekterbar	<i>Behandlingsvarighet = 28 uker</i> 1. Administrer peginterferon alfa og ribavirin i 4 uker, deretter 2. Fortsett trippelbehandling (peginterferon alfa + ribavirin [PR] + Victrelis) og avslutt etter behandlingsuke 28 (TW 28).
	Detekterbar	Ikke-detekterbar	<i>Behandlingsvarighet = 48 uker[‡]</i> 1. Administrer peginterferon alfa og ribavirin i 4 uker, deretter 2. Fortsett trippelbehandling (PR + Victrelis) og avslutt etter TW 36, deretter 3. Administrer peginterferon alfa og ribavirin og avslutt etter TW 48.
Pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling	Ikke-detekterbar	Ikke-detekterbar	<i>Behandlingsvarighet = 48 uker</i> 1. Administrer peginterferon alfa og ribavirin i 4 uker, deretter 2. Fortsett trippelbehandling (PR + Victrelis) og avslutt etter TW 36, deretter 3. Administrer peginterferon alfa og ribavirin og avslutt etter TW 48.
	Detekterbar	Ikke-detekterbar	
<p>*Regler for seponering Dersom pasienten har hepatitt C-virus ribonukleinsyre (HCV-RNA)-verdier som er større enn eller lik 1000 IE/ml ved TW 8; avslutt trippelbehandlingen. Dersom pasienten har HCV-RNA-verdier som er større enn eller lik 100 IE/ml ved TW 12; avslutt trippelbehandlingen. Dersom pasienten har bekreftet detekterbar HCV-RNA ved TW 24; avslutt trippelbehandlingen.</p> <p>[†] I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med Roche COBAS Taqman 2.0 assay med en deteksjonsgrense på 9.3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml. [‡] Dette behandlingsregimet har kun blitt utprøvd på forsøkspersoner som ikke har respondert på tidligere behandling og som var sene respondere (se pkt. 5.1).</p>			

Alle cirrhotiske pasienter og null-respondere

- Anbefalt behandlingsvarighet er 48 uker: 4 ukers kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa + ribavirin + 44 uker trippelbehandling med peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis. (Se regler for seponering i tabell 1 for alle pasienter.)
 - o Varigheten av trippelbehandlingen etter de første 4 ukene med kombinasjonsbehandling bør ikke være kortere enn 32 uker. På grunn av økende risiko for bivirkninger med Victrelis (spesielt anemi), bør man, dersom pasienten ikke tolererer behandlingen, vurdere å fortsette med 12 ukers kombinasjonsbehandling med peginterferon alfa og ribavirin de siste 12 ukene istedenfor å bytte til trippelbehandling (se pkt. 4.8 og 5.1). Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon relatert til bruk av Victrelis hos pasienter med fremskreden leversykdom.

Pasienter som har lav respons på interferoner

Hos pasienter som responderer dårlig på interferoner (definert som $< 1\text{-log}_{10}$ nedgang i HCV-RNA ved TW 4) bør bruk av trippelbehandling vurderes i hvert enkelt tilfelle, fordi sannsynligheten for å oppnå vedvarende virologisk respons med trippelbehandling er lavere hos disse pasientene (se avsnitt 5.1).

Utelatte doser

Dersom en pasient går glipp av en dose og det er mindre enn 2 timer til det er tid for neste dose, bør den glemte dosen utelates.

Dersom en pasient går glipp av en dose og det er 2 eller flere timer til det er tid for neste dose, bør pasienten ta den glemte dosen sammen med mat og fortsette det normale doseringsregimet.

Dosereduksjon

Det er ikke anbefalt å redusere dosen av Victrelis.

Dersom en pasient har en alvorlig bivirkning potensielt relatert til peginterferon alfa og/eller ribavirin, bør peginterferon alfa- og/eller ribavirindosen reduseres. Se preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon hvordan dosering med peginterferon alfa og/eller ribavirin kan reduseres og/eller avbrytes. Victrelis må ikke administreres i fravær av peginterferon alfa og ribavirin.

Regler for seponering

Seponering av behandling anbefales for alle pasienter med 1) HCV-RNA-verdier som er større enn eller lik 1000 IE/ml ved TW 8; eller 2) HCV-RNA-verdier som er større enn eller lik 100 IE/ml ved TW 12; eller 3) bekreftet, detekterbar HCV-RNA ved TW 24.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier av boceprevir inkluderte ikke et tilstrekkelig antall forsøkspersoner i alderen ≥ 65 år til å fastslå om de responderer annerledes enn yngre forsøkspersoner. Annen klinisk erfaring har ikke vist responsforskjeller mellom eldre og yngre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Victrelis er nødvendig hos pasienter med noen grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Victrelis er nødvendig for pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Boceprevir har ikke vært studert hos pasienter med dekompensert cirrhose (se pkt. 5.2). Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon relatert til bruk av Victrelis hos pasienter med fremskreden leversykdom.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Victrelis hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

For å få tak i de harde kapslene må folien på blisteren rives opp. Victrelis må tas oralt sammen med mat (fullt eller lett måltid).

4.3 Kontraindikasjoner

- Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med autoimmun hepatitt.
- Samtidig administrasjon av legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A4/5 for eliminasjon, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende

bivirkninger. Eksempler på slike legemidler er oralt administrert midazolam og triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinasehemmere, simvastatin, lovastatin, kvetiapin, alfuzosin, silodosin og ergotderivater (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin) (se pkt. 4.5).

- Graviditet (se pkt. 4.6).

Se preparatomtalen for peginterferon alfa og ribavirin for ytterligere informasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anemi

Anemi har blitt rapportert ved peginterferon alfa- og ribavirin-behandling før behandlingsuke 4. Tillegg av boceprevir til peginterferon alfa og ribavirin er forbundet med en ytterligere reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen på ca 1 g/dl ved behandlingsuke 8, sammenlignet med standardbehandling (se pkt. 4.8). I kliniske studier av Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa-2b og ribavirin sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene, var median tid lik fra behandlingsstart til det tidspunkt der hemoglobinnivået var mindre enn 10 g/dl (henholdsvis 71 dager med variasjonsbredde på 15-337 dager, og 71 dager med variasjonsbredde på 8-337 dager). Fullstendig blodtelling (med telling av differensierte hvite blodceller) bør utføres før behandling, og i behandlingsukene 2, 4, 8 og 12 og bør monitoreres nøye ved andre tidspunkt der det er klinisk hensiktsmessig. Dersom hemoglobin er < 10 g/dl (eller < 6,2 mmol/l) kan det være hensiktsmessig å igangsette anemibehandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Reduksjon av ribavirindosen er foretrukket strategi for håndtering av behandlingsrelatert anemi (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen for ribavirin for informasjon om dosereduksjon og/eller opphold eller seponering av ribavirin. Dersom permanent seponering av ribavirin er nødvendig, bør peginterferon alfa og Victrelis også seponeres.

I en studie som sammenlignet dosereduksjon av ribavirin med bruk av erytropoiesestimulerende midler i håndteringen av behandlingsrelatert anemi, var bruk av erytropoiesestimulerende midler assosiert med økt risiko for tromboemboliske hendelser (se pkt. 5.1).

Nøytropeni

Tillegg av boceprevir til peginterferon alfa-2b og ribavirin resulterte i høyere forekomst av nøytropeni og grad 3–4 nøytropeni, sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene (se pkt. 4.8).

Frekvensen av alvorlige eller livstruende infeksjoner ser ut til å være høyere hos boceprevirgruppene enn hos kontrollgruppen. Fullstendig blodtelling (med telling av differensierte hvite blodceller) bør utføres før behandling, og i behandlingsukene 2, 4, 8 og 12 og bør monitoreres nøye ved andre tidspunkt der det er klinisk hensiktsmessig. Reduksjon i antall nøytrofiler kan gjøre det nødvendig å redusere dosen peginterferon alfa eller seponere behandlingen. Dersom permanent seponering av peginterferon alfa er nødvendig, må ribavirin og Victrelis også seponeres. Rask evaluering og behandling av infeksjoner anbefales.

Kombinert bruk sammen med peginterferon alfa-2a sammenlignet med alfa-2b:

Sammenlignet med kombinasjonen boceprevir og peginterferon alfa-2b og ribavirin, er kombinasjonen boceprevir med peginterferon alfa-2a og ribavirin assosiert med høyere forekomst av nøytropeni (inkludert grad 4 nøytropeni) og infeksjoner.

Vennligst se preparatomtalen til peginterferon alfa.

Pancytopeni

Tilfeller av pancytopeni er rapportert hos pasienter som har fått Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin. Fullstendig blodtelling (med differensialtelling av hvite blodlegemer)

bør gjøres før behandling og i behandlingsuke 2, 4, 8 og 12, og bør følges opp tett ved andre tidspunkter dersom det er klinisk hensiktsmessig.

Overfølsomhet

Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f. eks. urtikaria, angioødem) er sett ved kombinasjonsbehandling med Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin. Hvis slike reaksjoner oppstår, bør kombinasjonsbehandlingen seponeres og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Pasienter med fremskreden leversykdom

Sikkerhet og effekt av Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er ikke undersøkt hos pasienter med dekompensert cirrhose.

Se preparatomtalen til peginterferon alfa for kontraindikasjonen hos pasienter med dekompensert cirrhose.

Hypoalbuminemi og lavt antall blodplater samt alvorlige infeksjoner har blitt identifisert som prediktive faktorer på alvorlige komplikasjoner av leversykdom.

Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er ikke anbefalt hos pasienter med blodplattetall $< 100\ 000/\text{mm}^3$ og/eller serumalbumin $< 35\ \text{g/l}$ og/eller symptomer på koagulopati (internasjonal normalisert ratio (INR) $> 1,7$) ved baseline. Ved initiering av behandling er svært tett monitorering av symptomer på infeksjoner og forverret leverfunksjon påkrevet.

Legemidler som inneholder drospirenon

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som tar legemidler som inneholder drospirenon og med lidelser som predisponerer til hyperkalemi, eller pasienter som tar kaliumsparende diuretika. Alternativ prevensjon bør vurderes (se pkt. 4.5).

HCV-protease monoterapi

Basert på resultater fra kliniske studier, må Victrelis ikke brukes alene pga. den høye sannsynligheten for økt resistens uten anti-HCV kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Det er ukjent hvilken effekt behandling med Victrelis vil ha på aktiviteten til senere administrerte HCV-proteasehemmere, inklusive gjenopptatt behandling med Victrelis.

Laboratorieverdier

Se preparatomtalene til peginterferon alfa og ribavirin for anbefalte laboratorieverdier inkludert hematologi, biokjemi (inkludert leverfunksjonsverdier) og graviditetstester ved baseline, under behandling og etter behandling.

HCV-RNA-verdier skal monitoreres ved behandlingsuke 8, 12 og 24 og ved andre tidspunkter hvis klinisk indisert.

Fullstendig blodtelling (med differensialtelling av hvite blodlegemer) bør gjøres før behandling og i behandlingsuke 2, 4, 8 og 12, og bør følges opp tett ved andre tidspunkter dersom det er klinisk hensiktsmessig.

Samtidig HIV-infeksjon

Behandling med boceprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin ble vurdert hos totalt 98 pasienter (64 i boceprevirarmen) med samtidig humant immunsviktvirus (HIV)-infeksjon og HCV

genotype 1 som tidligere ikke var behandlet for kronisk HCV infeksjon (se pkt. 4.8 og 5.1). For opplysninger vedrørende legemiddelinteraksjoner med antiretrovirale midler, se pkt. 4.5.

Samtidig HBV-infeksjon

Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon hos pasienter med samtidig hepatitt B-virus (HBV)- infeksjon og HCV er ikke studert.

Organtransplanterte pasienter

Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon, er ikke undersøkt hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon av lever eller andre organer (se pkt. 4.5).

Andre HCV-genotyper enn genotype 1

Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av andre kronisk hepatitt C-genotyper enn genotype 1 er ikke fastslått.

Pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling med en HCV proteasehemmer

Sikkerhet og effekt av Victrelis alene eller i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1, har ikke vært studert hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling med Victrelis eller andre HCV-proteasehemmere.

Potente CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av Victrelis og potente CYP3A4-induktorer (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Alfa-1-adrenoseptorantagonister

Samtidig bruk av Victrelis med alfuzosin og silodosin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av Victrelis med doksazosin og tamsulosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Proarytmiske effekter:

Tilgjengelige data (se pkt. 5.3) gir grunnlag for å utvise forsiktighet hos pasienter med risiko for forlenget QT-intervall (medfødt forlenget QT-intervall, hypokalemi).

Bruk hos pasienter med sjeldne arvelige lidelser

Victrelis inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Victrelis er en sterk hemmer av CYP3A4/5. Legemidler som metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4/5 kan ha økt eksponering når de administreres sammen med Victrelis, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger (se Tabell 2). Victrelis verken hemmer eller induserer de andre CYP450-enzymene.

Boceprevir er vist å være et p-glykoprotein (P-gp) og brystkreft-resistent protein (BCRP)-substrat *in vitro*. Inhibitorer av disse transportproteinene kan potensielt øke boceprevirkonsentrasjonen. Den kliniske betydningen av disse interaksjonene er ikke kjent. En klinisk interaksjonsstudie med digoksin

viste at boceprevir er en svak P-gp-hemmer *in vivo*, og økte digoksin-eksponeringen med 19 %. En økning i konsentrasjonen av P-gp-effluks transportersubstrater, som digoksin eller dabigatran, kan forventes (se tabell 2).

Victrelis blir delvis metabolisert av CYP3A4/5. Samtidig administrering av Victrelis og legemidler som inducerer eller hemmer CYP3A4/5 kan øke eller redusere eksponering for Victrelis (se pkt. 4.4). Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin er kontraindisert ved samtidig administrering med legemidler som er sterkt avhengige av CYP3A4/5 for eliminasjon, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Disse legemidlene omfatter bl.a. oralt administrert midazolam og triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinasehemmere, simvastatin, lovastatin, kvetiapin, alfuzosin, silodosin og ergotderivater (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin) (se pkt. 4.3).

Boceprevir metaboliseres primært av aldo-ketoreduktase (AKR). I legemiddelinteraksjonsstudier, utført med AKR-inhibitorene diflunisal og ibuprofen, så man ingen klinisk signifikant økt boceprevir-eksponering. Victrelis kan administreres sammen med AKR-inhibitorer.

Samtidig bruk av Victrelis og rifampicin eller krampestillende legemidler (som fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av boceprevir signifikant. Ingen data er tilgjengelig, og kombinasjonen av boceprevir og disse legemidlene anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av Victrelis med doksazosin eller tamsulosin kan øke plasmakonsentrasjonen til disse legemidlene. Kombinasjonen av boceprevir sammen med disse legemidlene anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Forsiktighet bør utvises ved bruk av medisiner som forlenger QT-intervallet, slik som amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin og enkelte nevroleptika.

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med Victrelis, er nøye overvåking av INR anbefalt hos pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister.

Tabell 2 gir doseringsanbefalinger som et resultat av interaksjoner med Victrelis. Disse anbefalingene er basert enten på interaksjonsstudier (indikert med *) eller antatte interaksjoner som skyldes den forventede grad av interaksjon og potensialet for alvorlige bivirkninger eller tap av effekt.

Den prosentvise endringen og pilene (↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring) brukes for å vise størrelsen og retningen på endringen i gjennomsnittlig ratio estimat for hver farmakokinetiske parameter.

Tabell 2
Farmakokinetiske interaksjonsdata

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>ANALGETIKA</i>		
<i>Narkotiske analgetika/Opioidavhengighet</i>		
Buprenorfin/Nalokson* (buprenorfin/nalokson 8/2 – 24/6 mg daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	buprenorfin AUC ↑ 19 % buprenorfin C _{max} ↑ 18 % buprenorfin C _{min} ↑ 31 % nalokson AUC ↑ 33 % nalokson C _{max} ↑ 9 % (CYP3A-hemming)	Ingen dosejustering av buprenorfin/nalokson eller Victrelis anbefales. Pasienter bør overvåkes for tegn på opiattoksisitet assosiert med buprenorfin.

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Metadon* (metadon 20-150 mg daglig + Vitreliis 800 mg tre ganger daglig)	<i>R</i> -metadon AUC ↓ 15 % <i>R</i> -metadon C _{max} ↓ 10 % <i>R</i> -metadon C _{min} ↓ 19 % <i>S</i> -metadon AUC ↓ 22 % <i>S</i> -metadon C _{max} ↓ 17 % <i>S</i> -metadon C _{min} ↓ 26 %	Enkelte pasienter kan ha behov for tilleggstitrering av metadondosen når Vitreliisbehandling startes eller avsluttes, for å sikre klinisk effekt av metadon.
<i>ANTIARYTMIKA</i>		
Digoksin* (0,25 mg digoksin enkeltdose + Vitreliis 800 mg tre ganger daglig)	digoksin AUC ↑ 19 % digoksin C _{max} ↑ 18 % (effekt på P-gp transport i tarmen)	Ingen dosejustering av digoksin eller Vitreliis er anbefalt. Pasienter som får digoksin bør bli hensiktsmessig overvåket.
<i>ANTIDEPRESSIVA</i>		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg enkeltdose + Vitreliis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 9 % boceprevir C _{max} ↑ 2 % escitalopram AUC ↓ 21 % escitalopram C _{max} ↓ 19 %	Eksposering overfor escitalopram var svakt redusert ved samtidig administrering av Vitreliis. Det forventes ikke at det må gjøres dosejustering av escitalopram, men dosene kan måtte justeres basert på klinisk effekt.
<i>ANTIINFEKTIVA</i>		
Fungicider		
Ketokonazol* (ketokonazol 400 mg to ganger daglig + Vitreliis 400 mg enkeltdose) Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	boceprevir AUC ↑ 131 % boceprevir C _{max} ↑ 41 % boceprevir C _{min} N/A (CYP3A-hemming og/eller P-gp-hemming) Ikke studert	Forsiktighet bør utvises når boceprevir brukes sammen med ketokonazol eller triazolderivater (itramonazol, posakonazol, vorikonazol)

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiretrovirale midler		
<i>HIV Nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIs)</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↑ 8 %** boceprevir C _{max} ↑ 5 % boceprevir C _{min} ↑ 8 % tenofovir AUC ↑ 5 % tenofovir C _{max} ↑ 32 %	Dosejusteringer er ikke nødvendig for Victrelis eller tenofovir.
<i>HIV Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 19 %** boceprevir C _{max} ↓ 8 % boceprevir C _{min} ↓ 44 % efavirenz AUC ↑ 20 % efavirenz C _{max} ↑ 11 % (CYP3A-induksjon – effekt på boceprevir)	Minimumskonsentrasjoner av Victrelis i plasma ble redusert når administrert samtidig med efavirenz. Den kliniske betydningen av denne observerte reduksjonen av minimumskonsentrasjoner av Victrelis har ikke vært direkte vurdert.
Etravirin* (etravirin 200 mg hver 12. time + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↑ 10 % boceprevir C _{max} ↑ 10 % boceprevir C _{min} ↓ 12 % etravirin AUC ↓ 23 % etravirin C _{max} ↓ 24 % etravirin C _{min} ↓ 29 %	Den kliniske betydningen av reduksjon i etravirins farmakokinetiske parametere og boceprevirs C _{min} ved kombinasjonsbehandling med HIV-antiretrovirale legemidler, som også påvirker farmakokinetikken til etravirin og/eller boceprevir, er ikke vurdert direkte. Økt overvåkning både klinisk og ved laboratorietesting for hemming av HIV og HCV anbefales.
Rilpivirin* (rilpivirin 25 mg hver 24. time + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{sh} ↑ 4% rilpivirin AUC ↑ 39% rilpivirin C _{max} ↑ 15% rilpivirin C _{min} ↑ 51% (CYP3A hemming - effekt på rilpivirin)	Det er ikke anbefalt å justere dosen for Victrelis eller rilpivirin.

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>HIV-proteasehemmer (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg daglig + Victrelis 400 mg tre ganger daglig)	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 %	Samtidig administrering av atazanavir / ritonavir og boceprevir ga lavere eksponering for atazanavir, noe som kan assosieres med lavere effekt og tap av HIV-kontroll. Slik samtidig administrering kan vurderes individuelt ved behov, for pasienter med redusert HIV-virusnivå og HIV-virusstammer uten mistenkt resistens mot HIV-behandlingen. Økt overvåkning både klinisk og ved laboratorietesting for hemming av HIV er påkrevd.
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg to ganger daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	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 %	Det anbefales ikke å gi darunavir / ritonavir sammen med Victrelis.
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg to ganger daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	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 %	Det anbefales ikke å gi lopinavir / ritonavir sammen med Victrelis.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg daglig + Victrelis 400 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 19 % boceprevir C _{max} ↓ 27 % boceprevir C _{min} ↑ 4 % (CYP3A-hemming)	Når boceprevir gis sammen med ritonavir alene, reduseres boceprevirkonsentrasjonene.

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Integrasehemmere</i>		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg enkeltdose + Victrelis 800 mg tre ganger daglig) (raltegravir 400 mg hver 12. time + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	raltegravir AUC ↑ 4 %*** raltegravir C _{max} ↑ 11 % raltegravir C _{12timer} ↓ 25 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{max} ↓ 4 % boceprevir C _{8timer} ↓ 26 %	Dosejusteringer er ikke nødvendig for Victrelis eller raltegravir. Siden den kliniske relevansen av C _{8timer} - reduksjonen for boceprevir ikke er fastlagt, anbefales imidlertid økt overvåkning av HCV-suppresjon både klinisk og ved laboratorietesting
<i>CCR5-reseptorantagonister</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg to ganger daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	maraviroc AUC _{12h} 202 % maraviroc C _{max} ↑ 233 % maraviroc C _{12timer} ↑ 178 % (CYP3A-hemming – effekt på maraviroc)	Det er lite sannsynlig at konsentrasjonene av boceprevir vil påvirkes av samtidig administrasjon med maraviroc (basert på eliminasjonsveien til boceprevir). Maraviroc 150 mg to ganger daglig ved samtidig administrasjon med boceprevir.
ANTIPSYKOTIKA		
Kvetiapin	Ikke studert (CYP3A-hemming – effekt på kvetiapin)	Samtidig administrering av Victrelis og kvetiapin kan øke plasmakonsentrasjonen av kvetiapin og føre til kvetiapin-relatert toksisitet, inkludert koma. Samtidig administrering av kvetiapin og Victrelis er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>KALSIUMKANALBLOKKERE</i>		
Kalsiumkanalblokkere som amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	Ikke studert (CYP3A4-hemming)	Plasmakonsentrasjon av kalsiumkanalblokkere kan øke ved samtidig administrering av Victrelis. Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering av pasienter anbefales.
<i>KORTIKOSTEROIDER</i>		
Prednison* (prednison 40 mg enkeltdose + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	prednison AUC ↑ 22 % prednison C _{max} ↓ 1 % prednisolon AUC ↑ 37 % prednisolon C _{max} ↑ 16 %	Dosejustering er ikke nødvendig når gitt sammen med Victrelis. Pasienter som får prednison og Victrelis bør bli hensiktsmessig

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
		overvåket.
<i>HMG-CoA REDUKTASEHEMMERE</i>		
Atorvastatin* (atorvastatin 40 mg enkeltdose + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↑ 4 % atorvastatin AUC ↑ 130 % atorvastatin C _{max} ↑ 166 % (CYP3A- og OATPB1- hemming)	Eksponering overfor atorvastatin ble økt ved samtidig administrering av Victrelis. Når samtidig administrering er nødvendig, bør man vurdere å starte på lavest mulige dose atorvastatin med titrering opp til ønsket klinisk effekt under sikkerhetsovervåkning, uten å overstige daglig dose på 20 mg. For pasienter som allerede får atorvastatin, bør atorvastatindosen ikke overstige 20 mg når det gis samtidig med Victrelis.
Pravastatin* (pravastatin 40 mg enkeltdose + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 6 % boceprevir C _{max} ↓ 7 % pravastatin AUC ↑ 63 % pravastatin C _{max} ↑ 49 % (OATPB1-hemming)	Samtidig administrering av pravastatin og Victrelis økte eksponeringen for pravastatin. Behandling med pravastatin kan initieres med anbefalt dose ved samtidig administrering av Victrelis. Nøye klinisk overvåkning er påkrevd.

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>IMMUNSUPPRESSIVA</i>		
<p>Cyklosporin* (cyklosporin 100 mg enkeltdose + Vitreliis 800 mg enkeltdose)</p> <p>(cyklosporin 100 mg enkeltdose + Vitreliis 800 mg tre ganger daglig)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 16 % boceprevir C_{max} ↑ 8 %</p> <p>cyclosporine AUC ↑ 168 % cyclosporine C_{max} ↑ 101 %</p> <p>(CYP3A-hemming - effekt på cyklosporin)</p>	<p>Dosejustering av cyklosporin bør forventes når administrert sammen med Vitreliis og bør styres av nøye overvåkning av cyklosporin-konsentrasjoner i blod, og hyppige vurderinger av nyrefunksjonen og cyklosporinrelaterte bivirkninger.</p>
<p>Tacrolimus* (tacrolimus 0,5 mg enkeltdose + Vitreliis 800 mg enkeltdose)</p> <p>(tacrolimus 0,5 mg enkeltdose + Vitreliis 800 mg tre ganger daglig multiple doser)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir C_{max} ↓ 3 %</p> <p>tacrolimus AUC ↑ 1610 % tacrolimus C_{max} ↑ 890 %</p> <p>(CYP3A-hemming - effekt på tacrolimus)</p>	<p>Samtidig administrering av Vitreliis og tacrolimus krever signifikant dosereduksjon og forlenget doseringsintervall av tacrolimus, med nøye overvåkning av tacrolimuskonsentrasjonen i blod og hyppige vurderinger av nyrefunksjonen og tacrolimusrelaterte bivirkninger.</p>
<p>Sirolimus* (sirolimus 2 mg enkeltdose + Vitreliis 800 mg tre ganger daglig)</p>	<p>boceprevir AUC ↓5% boceprevir C_{max} ↓ 6%</p> <p>sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 712% sirolimus C_{max} ↑ 384%</p> <p>(CYP3A-hemming – effekt på sirolimus)</p>	<p>Samtidig administrering av Vitreliis og sirolimus krever signifikant dosereduksjon og forlenget doseintervall for sirolimus, med nøye overvåkning av konsentrasjonen av sirolimus i blodet og hyppige vurderinger av nyrefunksjon og sirolimus- relaterte bivirkninger.</p>
<i>ORALE ANTITROMBOTISKE MIDLER</i>		
<p>Dabigatran</p>	<p>Interaksjoner ikke undersøkt. (effekt på P-gp transport i tarmen)</p>	<p>Ingen dosejustering av dabigatran anbefales. Pasienter som får dabigatran bør bli hensiktsmessig overvåket.</p>
<p>Vitamin K-antagonister</p>	<p>Interaksjon ikke studert</p>	<p>Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K- antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Vitreliis.</p>

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>ORALE ANTIKONSEPSJONSMIDLER</i>		
Drospirenon/Etinyløstradiol*: (drospirenon 3 mg daglig + etinyløstradiol 0,02 mg daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	drospirenon AUC ↑ 99 % drospirenon C _{max} ↑ 57 % etinyløstradiol AUC ↓ 24 % etinyløstradiol C _{max} ↔ (drospirenon - CYP3A-hemming)	Forsiktighet bør utvises hos pasienter med tilstander som disponerer for hyperkalemi eller pasienter som tar kaliumsparende diuretika (se pkt. 4.4). Alternativ antikonsepsjon bør vurderes for disse pasientene.
Noretindron†/etinyløstradiol: (noretindron 1 mg daglig + etinyløstradiol 0,035 mg daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	noretindron AUC ↓ 4% noretindron C _{max} ↓ 17% etinyløstradiol AUC ↓ 26% etinyløstradiol C _{max} ↓ 21%	Ved samtidig administrering av Victrelis og orale prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol og minst 1 mg noretindron, vil effekten av prevensjonsmidlet sannsynligvis ikke påvirkes. Serumnivåer av progesteron, luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) indikerte at ovulasjonen ble hemmet ved samtidig administrering av noretindron 1 mg/ etinyløstradiol 0,035 mg og Victrelis. (se pkt, 4.6). Den ovulasjonshemmende aktiviteten til orale prevensjonsmidler som inneholder lavere doser av noretindron/etinyløstradiol og andre former for orale hormonbaserte prevensjonsmidler administrert samtidig med Victrelis, er ikke fastlagt. Pasienter som bruker østrogener som hormonell substitusjonsbehandling, bør overvåkes klinisk for tegn på østrogenmangel.

Legemidler etter terapiområder	Interaksjon* (antatt virkningsmekanisme, dersom kjent)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>PROTONPUMPEHEMMERE</i>		
Omeprazol*: (omeprazol 40 mg daglig + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	boceprevir AUC ↓ 8 %** boceprevir C _{max} ↓ 6 % boceprevir C _{min} ↑ 17 % omeprazole AUC ↑ 6 %** omeprazole C _{max} ↑ 3 % omeprazole C _{8timer} ↑ 12 %	Ingen dosejustering av omeprazol eller Victrelis er anbefalt.
<i>SEDATIVA</i>		
Midazolam* (oral administrering) (4 mg oral enkeltdose + Victrelis 800 mg tre ganger daglig)	midazolam AUC ↑ 430 % midazolam C _{max} ↑ 177 % (CYP3A-hemming)	Samtidig administrering av oral midazolam og oral triazolam med Victrelis er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Triazolam (oral administrering)	Interaksjoner ikke studert (CYP3A-hemming)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenøs administrering)	Interaksjon ikke undersøkt (CYP3A-hemming)	Nøye klinisk overvåking for respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon bør utføres ved samtidig administrering av Victrelis og intravenøse benzodiazepiner (alprazolam, midazolam, triazolam). Dosejustering av benzodiazepiner bør vurderes.
** 0-8 timer *** 0-12 timer † Også kjent som noretisteron.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Victrelis i kombinasjon med ribavirin og peginterferon alfa, er kontraindisert hos kvinner som er gravide (se pkt. 4.3).

Det er ikke observert noen effekt på føtal utvikling hos rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen data på bruk av Victrelis hos gravide kvinner.

På grunn av den kombinerte behandlingen med peginterferon alfa og ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller kvinnelige partnere til mannlige pasienter. Derfor må kvinnelige pasienter i fruktbar alder bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i fire måneder etter at behandlingen er avsluttet. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Se preparatomtalene for ribavirin og peginterferon alfa for ytterligere informasjon.

Amming

Boceprevir/metabolitter utskilles i brystmelk hos rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om boceprevir utskilles i brystmelk hos mennesker.

Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Victrelis skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen data fra mennesker på effekten av Victrelis på fertilitet er tilgjengelig. Effekter på fertilitet og sertoliceller er observert hos rotter, men ikke hos mus og aper. Kliniske data (sædanalyser og inhibin B-nivåer - [et glykoprotein produsert av sertoliceller – brukt som surrogatmarkør for testikulær funksjon]) viste ingen tegn på endret testikulær funksjon. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist effekter av boceprevir/metabolitter på fertilitet, som hos hunddyr har vist seg å være reversibel (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Samtidig behandling med Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at tretthet, svimmelhet, synkope, blodtrykkssvingninger og tåkesyn har vært rapportert (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen for kombinasjonen av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin, representert med ca. 1500 pasienter, var basert på samlede sikkerhetsdata i to kliniske studier: én hos pasienter som tidligere var ubehandlet, og én hos pasienter som ikke hadde respondert på tidligere behandling (se pkt. 5.1).

De hyppigst rapporterte bivirkningene var tretthet, anemi (se pkt. 4.4), kvalme, hodepine og dysgeusi.

Den vanligste årsaken til dosereduksjon var anemi, som forekom oftere hos forsøkspersoner som fikk kombinasjonen av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin enn hos forsøkspersoner som fikk peginterferon alfa-2b og ribavirin alene.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppført etter organklassesystem (se Tabell 3). Innenfor hvert organklassesystem er bivirkningene listet etter frekvens ved bruk av kategoriene: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$), ikke kjent (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data).

Tabell 3

Bivirkninger ved kombinasjon av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin rapportert i kliniske studier[†] og [‡]

Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige:	Bronkitt*, cellulitt*, herpes simplex, influensa, soppinfeksjon i munnhulen, sinusitt

Organklassesytem	Bivirkninger
Mindre vanlige:	Gastroenteritt*, pneumoni*, stafylokokkinfeksjon*, candidiasis, øreinfeksjon, soppinfeksjon i huden, nasofaryngitt, onykomykose, faryngitt, luftveisinfeksjon, rinitt, hudinfeksjon, urinveisinfeksjon
Sjeldne:	Epiglotitt*, otitis media, sepsis
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne:	Neoplasmer i skjoldbruskkjertelen (noduler)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Anemi*, nøytropeni*
Vanlige:	Leukopeni*, trombocytopeni*, pancytopeni, agranulocytose
Mindre vanlige:	Hemoragisk diatese, lymfadenopati, lymfopeni
Sjeldne:	Hemolyse
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Sarkoidose *, ikke-akutt porfyri
Endokrine sykdommer	
Vanlige:	Struma, hypotyreoidisme
Mindre vanlige:	Hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Redusert appetitt*
Vanlige:	Dehydrering*, hyperglykemi*, hypertriglyseridemi, hyperurikemi
Mindre vanlige:	Hypokalemi*, appetittforstyrrelser, diabetes mellitus, podagra, hyperkalsemi
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Angst*, depresjon*, søvnløshet, irritabilitet
Vanlige:	Følelsmessig ustabilitet, agitasjon, libidoforstyrrelser, humørforandringer, søvnforstyrrelser
Mindre vanlige:	Aggresjon*, drapstanker*, panikkanfall*, paranoia*, stoffmisbruk*, selvmordstanker*, unormal oppførsel, sinne, apati, forvirringstilstand, endringer i mental status, rastløshet
Sjeldne:	Bipolar lidelse*, selvmord*, selvmordsforsøk*, hørselshallusinasjon, synshallusinasjon, psykiatrisk svekkelse
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Svimmelhet*, hodepine*
Vanlige:	Hypoestesi*, parestesier*, synkope*, hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelser, hukommelsesforstyrrelser, migrene, parosmi, tremor, vertigo
Mindre vanlige:	Perifer nevropati*, kognitiv lidelse, hyperestesi, sovesyke, tap av bevissthet, mentale forstyrrelser, nevralgi, presynkope
Sjeldne:	Cerebral iskemi*, enkefalopati
Øyesykdommer	
Vanlige:	Tørre øyne, retinaeksudat, tåkesyn, synsforstyrrelser
Mindre vanlige:	Retinal iskemi*, retinopati*, unormal følelse i øye, konjunktival blødning, konjunktivitt, øyesmerter, øyekløe, øyehevelse, øyelokkødem, økt tåreflom, okular hyperemi, fotofobi
Sjeldne:	Papillødem
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige:	Tinnitus
Mindre vanlige:	Døvhet*, øreubehag, nedsatt hørsel
Hjertesykdommer	

Organklassesytem	Bivirkninger
Vanlige:	Palpitasjoner
Mindre vanlige:	Takykardi*, arytmi, kardiiovaskulære lidelser
Sjeldne:	Akutt hjerteinfarkt*, atrieflimmer *, sykdom i koronararteriene, *, perikarditt*, hjertesekkefusjon
Karsykdommer	
Vanlige:	Hypotensjon*, hypertensjon
Mindre vanlige:	Dyp venetrombose*, rødming, blekhet, perifer kaldhet
Sjeldne:	Venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Hoste*, dyspné*
Vanlige:	Neseblødning, nesetetthet, smerter i svelget, tette luftveier, tette bihuler, hvesende pust
Mindre vanlige:	Smerte i brysthinnen*, lungeemboli*, tørr hals, dysfoni, økt sekresjon fra øvre luftveier, blæredannelse i svelget
Sjeldne:	Lungefibrose*, ortopné, respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré*, kvalme*, oppkast* munntørhet, dysgeusi
Vanlige:	Abdominal smerte*, smerte i øvre abdomen*, forstoppelse*, gastroøsofageal reflukssykdom*, hemoroider*, abdominalt ubehag, abdominal utspiling, anorektalt ubehag, aftøs stomatitt, leppebetennelse, dyspepsi, flatulens, glossodyn, sår i munnhulen, oral smerte, stomatitt, tannlidelser
Mindre vanlige:	Smerte i nedre abdomen*, gastritt*, pankreatitt*, anal kløe, kolitt, dysfagi, misfarget avføring, hyppig avføring, blødninger fra tannkjøttet, smerter i tannkjøttet, gingivitt, tungebetennelse, tørre lepper, svelgesmerter, proktalgi, rektal blødning, hypersekresjon av spytt, sensitive tenner, misfarging av tungen, sår på tungen
Sjeldne:	Nedsatt bukspyttkjertelfunksjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Hyperbilirubinemi
Sjeldne:	Kolecystitt*
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Alopeci, tørr hud, kløe, utslett
Vanlige:	Dermatitt, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, perifere ødemer, psoriasis, erytematøst utslett, flekkete utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, utslett som klør, hudskader
Mindre vanlige:	Fotosensibilitetsreaksjon, sår i huden, urtikaria (se pkt. 4.4)
Ikke kjent:	Angioødem (se pkt. 4.4), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom), Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi
Vanlige:	Ryggsmerter*, smerter i ekstremiteter*, muskelspasmer, muskelsvakhet, nakkesmerter
Mindre vanlige:	Muskel-/skjelettsmerter i brystet*, artritt, skjelettsmerter, hevelse i ledd, muskel-/skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Pollakisuri
Mindre vanlige:	Dysuri, nokтури

Organklassesytem	Bivirkninger
Ikke kjent:	Nedsatt nyrefunksjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Erekttil dysfunksjon
Mindre vanlige:	Amenoré, menoragi, metroragi
Sjeldne:	Aspermatisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Asteni*, frysninger, tretthet*, feber*, influensaliknende sykdom
Vanlige:	Ubehag i brystet, brystmerter, utilpasshet*, følelse av at kroppstemperaturen endres, tørre slimhinner, smerte
Mindre vanlige:	Unormal følelse, svekket helingsevne, ikke-kardiale brystmerter
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Vektreduksjon
Mindre vanlige:	Unormal hjertelyd, økt hjerterytme
Ikke kjent:	Redusert glomerulær filtrasjonshastighet
* Inkluderer bivirkninger som kan være alvorlige etter vurdering av utprøver, hos forsøkspersoner i kliniske studier.	
† Siden Victrelis foreskrives sammen med peginterferon alfa og ribavirin bør det også refereres til de respektive preparatomtalene for peginterferon alfa og ribavirin.	
‡ Reaksjoner på injeksjonsstedet er ikke inkludert siden Victrelis administreres oralt.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Anemi (se pkt. 4.4)

Anemi ble observert hos 49 % av forsøkspersonene behandlet med kombinasjonen av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin sammenlignet med 29 % av forsøkspersonene behandlet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene. Victrelis var assosiert med en ytterligere reduksjon av hemoglobinkonsentrasjonen på ca. 1 g/dl (se pkt. 4.4). Gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobinverdier fra baseline var større hos tidligere behandlede pasienter sammenlignet med pasienter som aldri hadde fått tidligere behandling. Dosejustering pga. anemi/hemolytisk anemi forekom dobbelt så ofte hos pasienter behandlet med kombinasjonen av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin (26 %) som med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene (13 %). I kliniske studier var andelen forsøkspersoner som fikk erythropoietin for behandling av anemi 43 % (667/1548) i gruppene som fikk Victrelis sammenlignet med 24 % (131/547) av personene som fikk peginterferon alfa 2-b og ribavirin alene. Størstedelen av pasientene som ble anemiske, fikk erythropoietin når hemoglobinnivåene var \leq 10 g/dl (eller 6,2 mmol/l). Andelen forsøkspersoner som fikk blodoverføring for behandling av anemi var 3 % i gruppene som fikk Victrelis sammenlignet med $<$ 1 % av personene som fikk peginterferon alfa-2b og ribavirin alene.

Nøytrofiler (se pkt. 4.4)

Andelen forsøkspersoner med reduserte nøytrofiltall var høyere i gruppene som fikk Victrelis sammenlignet med forsøkspersoner som kun fikk peginterferon alfa-2b og ribavirin. Andelen pasienter med grad 3 – 4 nøytropeni (nøytrofiltall $<$ $0,75 \times 10^9/l$) var høyere hos de boceprevir-behandlede pasientene (29 %) enn hos de som fikk placebo sammen med peginterferon alfa-2b og ribavirin (17 %). Syv prosent av forsøkspersonene som fikk kombinasjonen av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin hadde nøytrofiltall på $<$ $0,5 \times 10^9/l$ (grad 4 nøytropeni) sammenlignet med 4 % av forsøkspersonene som kun fikk peginterferon alfa-2b og ribavirin.

Bruk sammen med peginterferon alfa-2a, se egen seksjon under pkt. 4.4.

Blodplater

Blodplatetallet sank hos pasientene i Victrelis-gruppene (3 %) sammenlignet med de som kun fikk peginterferon alfa-2b og ribavirin (1 %). I begge behandlingsgruppene hadde pasienter med cirrhose større risiko for å få grad 3 – 4 trombocytopeni enn de uten cirrhose.

Andre undersøkelser

Å legge til Victrelis til peginterferon alfa-2b og ribavirin var assosiert med høyere insidens av økt urinsyre, triglyserider og total kolesterol, sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene.

Pasienter med samtidig HIV infeksjon

Sikkerhetsprofilen for Victrelis hos pasienter med samtidig HCV/HIV-1 infeksjon (n=64) var samlet sett tilsvarende sikkerhetsprofilen hos pasienter med kun HCV infeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Daglige doser på 3600 mg har blitt tatt av friske frivillige i 5 dager uten uheldige symptomatiske effekter. Det finnes ingen spesifikk antidot mot overdose av Victrelis. Behandling av Victrelisoverdose bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert overvåking av vitale tegn, og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE12

Virkningsmekanisme

Boceprevir er en HCV NS3-proteasehemmer. Boceprevir binder seg kovalent, men reversibelt, til det NS3-proteaseaktive bindingssetet serin (Ser139) gjennom en (alfa)-ketoamid funksjonell gruppe og hemmer virusreplikasjon i HCV-infiserte vertsceller.

Antiviral aktivitet i cellekultur

Den antivirale aktiviteten til boceprevir ble evaluert i en biokjemisk analyse for langsomtbindende NS3-proteasehemmere og i genotype 1a og 1b HCV replikonsystemet. IC₅₀- og IC₉₀- verdiene for boceprevir mot ulike genotype 1b-replika hadde en rekkevidde fra henholdsvis 200 til 600 nM og 400 til 900 nM, i en 72 timers cellekulturanalyse. Tap av replikon-RNA synes å være av første orden med hensyn til tidspunkt for behandling. Behandling ved IC₉₀ i 72 timer resulterte i et 1-log₁₀ fall i replikon-RNA. Langvarig eksponering resulterte i en 2-log reduksjon i RNA-nivåer ved dag 15. I et genotype 1a-replikon, var IC₅₀- og IC₉₀- verdiene for boceprevir henholdsvis 900 nM og 1400 nM.

Evaluering av varierende kombinasjoner av boceprevir og interferon alfa-2b som gav 90 % undertrykkelse av replikon-RNA viste additiv effekt; ingen tegn til synergi eller antagonisme ble oppdaget.

Resistens

Aktiviteten av boceprevir mot HCV genotype 1a-replikasjon ble redusert (2 - 6 ganger) ved følgende aminosyresubstitusjoner i NS3 protease-domenet: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K og V158I. En mer enn 10 gangers reduksjon i boceprevirfølsomhet ble fremkalt ved aminosyresubstitusjonene R155T og A156S. Enkeltsubstitusjonene V55I og D168N reduserte ikke sensitiviteten for boceprevir. Følgende doble aminosyresubstitusjoner fremkalte mer enn 10 gangers

reduisert sensitivitet for boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N og V36M+R155K.

Aktiviteten av boceprevir mot HCV genotype 1b-replikasjon ble redusert (2 - 8 ganger) ved følgende aminosyresubstitusjon i NS3 protease-domenet: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M og M175L. En mer enn 10 gangers reduksjon i boceprevirfølsomhet ble fremkalt ved aminosyresubstitusjonene A156S/T/V, V170A, R155W+A156G og V36M+R155K. Enkeltsubstitusjonen D168V reduserte ikke sensitiviteten for boceprevir.

I en samlet analyse av forsøkspersoner som var tidligere ubehandlet og personer som ikke hadde respondert på tidligere behandling, og som fikk fire uker med peginterferon alfa-2b og ribavirin etterfulgt av boceprevir 800 mg tre ganger daglig i kombinasjon med peginterferon alfa-2b og ribavirin i to fase III-studier, ble RAVs påvist etter baseline hos 15 % av alle forsøkspersonene. I de analysene som ble utført på forsøkspersoner behandlet med boceprevir som ikke oppnådde varig virusrespons (SVR), ble RAVs etter baseline detektert hos 53 %.

De hyppigst forekommende (> 25 % av forsøkspersonene) RAVs etter baseline hos disse pasientene var aminosyresubstitusjonene V36M (61 %) og R155K (68 %) hos personer infisert med genotype 1a-virus og T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) og V170A (32 %) hos personer infisert med genotype 1b-virus.

Hos forsøkspersoner behandlet med boceprevir, var interferonrespons (definert som $\geq 1\text{-log}_{10}$ nedgang i virusmengde ved behandlingsuke 4) assosiert med deteksjon av færre RAVs, hvor 6 % av disse forsøkspersonene hadde RAVs sammenlignet med 41 % av forsøkspersonene med $<1\text{-log}_{10}$ nedgang i virusmengde ved behandlingsuke 4 (dårlige interferonrespondere).

Hos personer behandlet med boceprevir som ikke oppnådde SVR og med prøver analysert for RAVs etter baseline, var interferonrespons knyttet til deteksjon av færre RAVs, hvor 31 % av disse forsøkspersonene hadde RAVs etter baseline mot 69 % av forsøkspersoner med $<1\text{-log}_{10}$ nedgang i virusmengde ved behandlingsuke 4.

RAVs ble detektert hos 8 % av pasientene ved baseline ved populasjonssekvensering. Tilstedeværelse av baseline RAVs så ikke ut til å være merkbart assosiert med behandlingsresponsen til pasienter som fikk kombinasjonen boceprevir og peginterferon alfa-2b og ribavirin.

Blant dårlig interferonresponsive pasienter på behandling med peginterferon alfa-2b/ribavirin under den 4 uker lange lead-in perioden, så det imidlertid ut til at effekten av boceprevir ble redusert for de som hadde variantene V36M, T54S, V55A eller R155K detektert ved baseline. Pasienter med disse baselinevariantene og redusert respons på peginterferon alfa-2b/ribavirin utgjorde ca. 1 % av det totale antallet pasienter behandlet med boceprevir.

Oppfølgingsanalyse av pasienter som ble behandlet med boceprevir og som ikke oppnådde SVR, viste at populasjonen av villtypevirus økte, og de fleste av variantene som var resistente overfor boceprevir, ble ikke-detekterbare over tid etter avsluttet boceprevirbehandling. Av 314 behandlingsnaive og tidligere behandlede pasienter som ikke oppnådde SVR i fase 2/3-studier (P03523, P03659, P05216 og P05101), og hvor boceprevirresistente varianter hadde oppstått i løpet av behandlingen, kunne RAVs ikke lenger detekteres på lokasjoner forbundet med boceprevirresistens hos 73 % (228/314) av pasientene ved populasjonssekvensering innen 3 år etter behandling. Blant disse variantene kunne 91 % av V36M, 98 % av T54A, 71 % av T54S, 78 % av V55A, 76 % av R155K, 92 % av A156S, 96 % av I/V170A, 77 % av R155K+T54S og 95 % av R155K+V36M ikke detekteres ved populasjonssekvensering. Median tid innen alle RAVs ikke kunne detekteres var 1,11 år.

Av de 314 pasientene var 230 infisert med genotype 1a HCV, og 84 var infisert med genotype 1b HCV. Hos 70 % (162/230) av pasientene med genotype 1a kunne RAVs ikke detekteres ved populasjonssekvensering på lokasjoner forbundet med boceprevirresistens. Median tid innen alle RAVs ikke kunne detekteres var 1,17 år for genotype 1a. Median tid innen de mest relevante boceprevirresistente variantene som ble observert hos pasienter med genotype 1a (> 10 %) ikke kunne

detekteres, var: R155K+V36M 0,69 år; V36M 0,89 år; R155K+T54S 1,05 år; R155K 1,08 år og T54S 1,14 år. Til sammenligning hadde 79 % (66/84) av pasientene med genotype 1b ikke lenger detekterbare varianter av RAVs ved populasjonssekvensering på lokasjoner forbundet med boceprevirresistens. Median tid innen alle RAVs ikke kunne detekteres var 1,04 år for genotype 1b. Median tid innen de mest relevante boceprevirresistente variantene som ble observert i pasienter med genotype 1b (>10 %) ikke kunne detekteres, var: I/V170A, 0,46 år; T54A, 0,47 år; V55A, 0,83 år; A156S, 0,89 år og T54S, 1,11 år.

Effekt

Effekten av Victrelis som behandling mot kronisk hepatitt C genotype 1-infeksjon ble undersøkt i kliniske fase III studier med ca. 1500 voksne personer som ikke tidligere var behandlet (SPRINT-2) eller som ikke hadde respondert på tidligere behandling (RESPOND-2). I begge studiene ga et tillegg av Victrelis til dagens standardbehandling (peginterferon alfa og ribavirin) en signifikant økning i varig virusrespons (SVR) sammenlignet med dagens standardbehandling alene. Det bemerkes at retrospektive analyser som overfører data mellom de to sentrale studiene har ført til anbefalt dosering for enkelte pasient undergrupper som avviker fra det regimet som er studert.

Pasienter som ikke tidligere er behandlet

SPRINT-2 (P05216) var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie som sammenlignet to terapiregimer av Victrelis 800 mg oralt tre ganger daglig i kombinasjon med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 mikrog/kg/uke subkutant og vektbasert dosering av ribavirin (600-1,400 mg/dag oralt fordelt på to ganger daglig)] mot PR alene hos voksne forsøkspersoner som hadde kronisk hepatitt C HCV genotype 1- infeksjon med detekterbare nivåer av HCV-RNA, og som ikke tidligere var behandlet med interferon-alfa. Forsøkspersonene ble randomisert til forholdet 1:1:1 i to grupper (Gruppe 1 N=938/ikke-svarte og Gruppe 2/svarte N=159) og stratifisert etter HCV genotype (1a eller 1b) og HCV-RNA virusmengde ($\leq 400\,000$ IE/ml vs. $> 400\,000$ IE/ml) til en av følgende tre behandlingsgrupper:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 48 uker (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 uker etterfulgt av Victrelis 800 mg tre ganger daglig + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 24 uker. Forsøkspersonene ble deretter videreført på ulike regimer basert på behandlingsuke (TW) 8 respons-guidet terapi (Victrelis-RGT). Alle pasientene i denne behandlingsgruppen ble begrenset til 24 ukers behandling med Victrelis.
 - Forsøkspersoner med ikke-detekterbar HCV-RNA ved TW 8 (tidlige respondere) og som også hadde ikke-detekterbar HCV-RNA gjennom TW 24, avbrøt behandlingen og gikk inn i oppfølging ved TW 28-besøket.
 - Forsøkspersoner med detekterbar HCV-RNA ved TW 8 eller etterfølgende behandlingsuker, men deretter ikke-detekterbar HCV-RNA ved TW 24 (sene respondere) ble endret på en blindet måte til placebo ved TW 28-besøket og fortsatte behandling med peginterferon alfa-2b + ribavirin i ytterligere 20 uker, til en samlet behandlingsvarighet på 48 uker.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i fire uker, etterfulgt av Victrelis 800 mg tre ganger daglig + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 44 uker (Victrelis-PR48).

Alle forsøkspersoner med detekterbar HCV-RNA i plasma ved TW 24 ble tatt av behandlingen. Varig virusrespons (SVR) på behandlingen ble definert som ikke-detekterbar¹ plasma HCV-RNA ved oppfølging i uke 24.

Tillegg av Victrelis til peginterferon alfa-2b og ribavirin ga en signifikant økning i SVR sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene i den kombinerte gruppen (63 % til 66 % i Victrelisgruppene vs. 38 % i PR48 kontrollgruppen) for randomiserte forsøkspersoner som fikk minst en dose av et studielegemiddel ("Full-Analysis-Set population") og reduserte behandlingstiden til 28 uker for tidlige respondere (se Tabell 4). En sekundær analyse av forsøkspersoner som fikk minst én dose av Victrelis eller placebo etter fire ukers innledning med peginterferon alfa-2b og ribavirin

¹ I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med et Roche COBAS Taqman assay med en deteksjonsgrense på 9,3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

(Modifisert "Intent-to-treat"-populasjon), viste SVR i den kombinerte gruppen med Victrelis på 67 % til 68 % vs. 40 % i PR48-kontrollen.

Tabell 4

Varig virusrespons (Sustained Virologic Response, SVR)^{*}, behandlingsslutt (End Of Treatment, EOT) og tilbakefallsrater[†] for tidligere ubehandlede pasienter

Studiegrupper	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Alle pasienter [§]	n=368	n=366	n=363
SVR [‡] % (n/N) 95 % KI	63 (233/368) (58,4, 68,2)	66 (242/366) (61,3, 71,0)	38 (137/363) (32,8, 42,7)
EOT(Ikke-detekterbar HCV-RNA) % (n/N) 95 % KI	71 (261/368) (66,3, 75,6)	76 (277/366) (71,3, 80,1)	53 (191/363) (47,5, 57,8)
Tilbakefall [†] % (n/N) 95 % KI	9 (24/257) (5,8, 12,9)	9 (24/265) (5,6, 12,5)	22 (39/176) (16,0, 28,3)
<p>[*] Den totale analysen ["The Full Analysis Set, (FAS)] besto av alle randomiserte forsøkspersoner (N=1097) som fikk minst én dose studielegemiddel (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Gjennomsnittsalder på randomiserte forsøkspersoner var 49,1 år. Forsøkspersonenes etnisitet var som følger: 82 % hvite, 14 % svarte, 2 % asiater, 1 % blandingsrase, 1 % indo-amerikanere eller innfødte alaskere. Kjønnfordelingen var 60 % menn og 40 % kvinner.</p> <p>[†] Tilbakefallsrate var andelen av forsøkspersoner med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt (EOT) og detekterbar HCV-RNA ved avsluttet oppfølging (EOF) blant forsøkspersoner som var ikke-detekterbare ved EOT og som ikke manglet EOF-data.</p> <p>[‡] SVR: Definert som ikke-detekterbar¹ plasma HCV-RNA ved oppfølgingsuke 24 (Follow-up Week (FW) 24). Dersom andre HCV-RNA verdier var tilgjengelige etter FW 24, ble den siste tilgjengelige verdi i perioden ved eller etter FW 24 brukt. Dersom slike verdier ikke fantes ved og etter FW 24, ble FW 12-verdien brukt. SVR-rater med "missing=failure"- tilnærming var nesten identiske til verdiene i tabellen: 37 % for Kontroll; 62 % for Victrelis-RGT; 65 % for Victrelis-PR48.</p> <p>[§] Antall pasienter med cirrhose er begrenset (hvor 40 pasienter ble behandlet med Victrelis av totalt 53 pasienter).</p>			

Interferonrespons (definert som $\geq 1\text{-log}_{10}$ nedgang i virusmengde ved TW 4) var prediktiv for SVR. Hos pasienter som viste interferonrespons ved TW 4, resulterte behandling med kombinasjonen Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin i SVR-nivåer på 79-81 % sammenlignet med 51 % hos pasienter som fikk standardbehandling. Hos forsøkspersoner med $< 1\text{-log}_{10}$ nedgang i virusmengde ved TW 4 (dårlig interferonrespons), resulterte behandling med kombinasjonen av Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin i SVR-nivåer på henholdsvis 28-38 %, sammenlignet med 4 % hos de som fikk standardbehandling.

¹ I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med et Roche COBAS Taqman assay med en deteksjonsgrense på 9,3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

Varig virusrespons (SVR) hos pasienter som fikk lik behandling opp til uke 28

Tabell 5 viser varig virusrespons per behandlingsgruppe hos tidligere ubehandlede pasienter som var tidlige respondere og sene respondere, og som fikk lik behandling opp til uke 28. Femtisju prosent (208/368) av pasientene i Victrelis-RGT-gruppen og 56 % (204/366) av pasientene i Victrelis-PR48-gruppen hadde ikke-detekterbar HCV-RNA ved TW 8 sammenlignet med 17 % (60/363) av pasientene i PR-gruppen.

Tabell 5

Varig virusrespons (SVR), behandlingsslutt (EOT) og tilbakefall hos tidligere ubehandlede pasienter (tidlige og sene respondere)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktestimat av forskjellen (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) ([95% KI]
Tidlige respondere (N=323)			
SVR % (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1, 4,1]
EOT % (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Tilbakefall % (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Sene respondere (N=141)			
SVR % (n/N)	66,2 % (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4, 6,3]
EOT % (n/N)	76,5 % (52/68)	90,4 % (66/73)	-
Tilbakefall % (n/N)	13,5 % (7/52)	14,1 % (9/64)	-

Som en konservativ forholdsregel, med henblikk på begrensningene av dataene, bør det hos behandlingsnaive pasienter – sene respondere, anbefales å forlenge trippelbehandlingen til 32 uker sammenlignet med de 24 ukene som er prøvd ut, som gir totalt 48 ukers behandling.

Pasienter med samtidig HIV infeksjon

P05411 var en fase II randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie som sammenlignet Victrelis 800 mg oralt 3 ganger daglig sammen med PR (peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uke subkutant og vektbasert dosering med ribavirin (600-1400 mg/dag oralt) mot PR alene hos pasienter med samtidig HIV og HCV genotype 1 som tidligere ikke var behandlet for kronisk HCV infeksjon. Pasientene ble behandlet i 4 uker med PR etterfulgt av 44 uker med Victrelis eller placebo og PR. Pasientene sto på et antiretroviralt behandlingsregime med stabil HIV sykdom (HIV-1 virusnivå på < 50 kopier/ml og CD4-tall ≥ 200 celler/µl). Flertallet av pasientene (87 %: 85/98) fikk en ritonavir-forsterket HIV-proteasehemmer (PI) kombinert med HIV nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI). Den vanligste HIV PI som ble brukt var atazanavir etterfulgt av lopinavir og darunavir. Pasientene ble randomisert til en 2:1 ratio og stratifisert basert på cirrhose/fibrose og baseline HCV-RNA (< 800 000 IE/ml vs. ≥ 800 000 IE/ml).

SVR-raten var 62,5 % (40/64) hos pasienter behandlet med Victrelis samtidig med PR og 29,4 % (10/34) hos pasienter behandlet med PR alene (se tabell 6)

Hos det begrensede antall av pasienter med kombinert infeksjon som ikke oppnådde SVR og der populasjonssekvensering ble utført, var prevalensen av post-baseline RAV høyere enn hos monoinfiserte pasienter i SPRINT-2 studien.

Tabell 6
Varig virusrespons (SVR)*, behandlingsslutt (EOT) og HCV tilbakefallsrater[†] hos tidligere ubehandlede pasienter med samtidig HIV infeksjon

	Victrelis-PR48	PR48
SVR[†] % (n/N)	62,5 % (40/64)	29,4 % (10/34)
EOT % (n/N)	65,6 % (42/64)	29,4 % (10/34)
Tilbakefall % (n/N)	4,8 % (2/42)	10 % (1/10)

* Fullstendig analysesett (FAS) inkluderte alle randomiserte pasienter (N=98) som fikk minst én dose av studielegemidlet (peginteron alfa-2b, ribavirin, eller Victrelis). Gjennomsnittsalderen hos de randomiserte pasientene var 43,6 år. Den etniske fordelingen var følgende: 82 % hvite, 18 % ikke-hvite, 14 % svarte, 3 % asiatiske og 1 % multietniske. Kjønnfordelingen blant pasientene var 69 % menn og 31 % kvinner. Studien inkluderte 5 pasienter med cirrhose og 4 av disse var i Victrelis-armen.

[†] HCV tilbakefallsrate var andelen av forsøkspersoner med ikke detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt (EOT) og detekterbar HCV-RNA ved avsluttet oppfølging (EOF) blant forsøkspersoner som ikke var detekterbare ved EOT og som ikke manglet EOF-data.

[‡] SVR: definert som ikke detekterbar¹ HCV-RNA ved oppfølgingsuke (Follow-up Week (FW) 24. Den siste tilgjengelige verdi i perioden ved og etter FW 24. Hvis slik verdi ikke finnes, videreføres FW 12-verdien.

Pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling: tidligere delvis respondere og pasienter med tilbakefall på interferon og ribavirin-behandling

RESPOND-2 (P05101) var en randomisert, parallellgruppe, dobbeltblindet studie som sammenlignet to terapiregimer med Victrelis 800 mg oralt tre ganger daglig i kombinasjon med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 mikrog/kg/uke subkutant og vektbasert ribavirin (600-1400 mg BID), fordelt på to orale doser] sammenlignet med PR alene hos voksne forsøkspersoner med kronisk hepatitt C HCV genotype 1-infeksjon med kjent interferonrespons (definert som tidligere nedgang i HCV-RNA virusmengde $\geq 2 \log_{10}$ ved uke 12 eller ikke-detekterbar HCV-RNA ved utgangen av tidligere behandling med en påfølgende detekterbar HCV-RNA i plasma) og som ikke har respondert på tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin. Nullrespondere (definert historisk ved en reduksjon i HCV-RNA virusbelastning $< 2 \log_{10}$ ved uke 12 på tidligere behandling) var ekskludert. Forsøkspersonene ble randomisert i forholdet 1:2:2 og stratifisert etter sin respons på tidligere kvalifiserende regime (forsøkspersoner med tilbakefall vs. delvis respondere) og HCV-subtype (1a vs. 1b) til én av følgende behandlingsgrupper:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 48 uker (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 uker etterfulgt av Victrelis 800 mg tre ganger daglig + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 32 uker. Forsøkspersonene ble deretter videreført til ulike regimer basert på TW 8 respons-guidet terapi (Victrelis-RGT). Alle pasientene i denne behandlingsgruppen ble begrenset til 32 ukers behandling med Victrelis.
 - Forsøkspersoner med ikke-detekterbar HCV-RNA ved TW 8 (tidlige respondere) og TW 12 fullførte behandlingen ved TW 36-besøket.
 - Forsøkspersoner med detekterbar HCV-RNA ved TW 8, men deretter ikke-detekterbar ved TW 12 (sene respondere), ble endret på en blindet måte til placebo ved TW 36-besøket og fortsatte behandling med peginterferon alfa-2b + ribavirin i ytterligere 12 uker, til en samlet behandlingsvarighet på 48 uker.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 uker, etterfulgt av Victrelis 800 mg tre ganger daglig + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 44 uker (Victrelis-PR48).

Alle forsøkspersoner med detekterbar HCV-RNA i plasma ved TW 12 ble tatt av behandlingen. Varig virusrespons (SVR) på behandlingen ble definert som ikke-detekterbar¹ HCV-RNA i plasma ved oppfølging FW 24.

¹ I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med et Roche COBAS Taqman assay med en deteksjonsgrense på 9,3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

Tillegg av Victrelis til behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin økte SVR signifikant sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirinbehandling alene (59 % til 66 % i Victrelisgruppene vs. 21 % i PR48-kontrollen) for randomiserte forsøkspersoner som fikk minst én dose av et studielegemiddel ("Full-Analysis-Set population") og reduserte behandlingstiden til 36 uker for mange med tidligere behandlingssvikt (se Tabell 7). En sekundær analyse av forsøkspersoner som fikk minst én dose av Victrelis eller placebo etter fire ukers innledning med peginterferon alfa-2b og ribavirin (modifisert "Intent to Treat"-populasjon) viste SVR-nivåer på 61 % til 67 % i Victrelisgruppene sammenlignet med 22 % i PR48-kontrollen.

SVR-oppnåelse ble assosiert med pasientens respons på behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin, enten definert som klassifisering av respons på tidligere behandling, eller ved en reduksjon i HCV-RNA ved TW 4 (se Tabell 7). Responsen ved TW 4 var en sterkere prediktor for SVR enn respons på tidligere behandling, og tillot bestemmelse av forsøkspersonens interferonrespons under behandling.

Tabell 7

Varig virusrespons (SVR)^{*}, behandlingsslutt (EOT) og tilbakefallsrater^{**} hos forsøkspersoner som ikke har respondert på tidligere behandling

			Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Alle pasienter[§]		SVR ^{††} % (n/N) 95 % KI	59 (95/162) (51.5, 66.2)	66 (107/161) (59.2, 73.8)	21 (17/80) (12.3, 30.2)
		EOT %, (n/N) 95 % KI	70 (114/162) (63.3, 77.4)	77 (124/161) (70.5, 83.5)	31 (25/80) (21.1, 41.4)
		Tilbakefall ^{**} %, (n/N) 95 % KI	15 (17/111) (8.6, 22.0)	12 (14/121) (5.9, 17.3)	32 (8/25) (17.3, 50.3)
Tidligere behandlings respons	Tidligere delvis respondere^{***}	SVR ^{††} % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Tilbakefall ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Pasienter m. tidligere tilbakefall[†]	SVR ^{††} % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Tilbakefall ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Lead-in respons^{††} (virusbelast nings- reduksjon)	< 1-log₁₀ reduksjon	SVR ^{††} % (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Tilbakefall ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥ 1-log₁₀ reduksjon	SVR ^{††} % (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Tilbakefall ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Den totale analysen (FAS) besto av alle randomiserte forsøkspersoner (N=403) som fikk minst én dose studielegemiddel (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Gjennomsnittsalder på randomiserte forsøkspersoner var 52,7 år. Forsøkspersonenes etnisitet var som følger: 85 % hvite, 12 % svarte, 1 % asiater, < 1 % blandingsrase, < 1 % innfødte fra Hawaii eller andre Stillehavsoyer. Kjønnfordelingen var 67 % menn og 33 % kvinner.

** Tilbakefallsrate var andelen av forsøkspersoner med ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt (EOT) og detekterbar HCV-RNA ved avsluttet oppfølging (EOF) blant

forsøkspersoner som var ikke-detekterbare ved EOT og som ikke manglet EOF-data.
 *** Tidligere delvis respondere = pasienter som ikke oppnådde SVR etter minst 12 ukers tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin, men som viste en ≥ 2 \log_{10} reduksjon i HCV-RNA ved uke 12 og hadde detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt (EOT).
 † Tidligere tilbakefall = pasienter som ikke oppnådde SVR etter minst 12 uker med tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin, men hadde ikke-detekterbar HCV-RNA etter endt behandling.
 ‡ Elleve pasienter manglet TW4 målinger (HCV-RNA) og ble ikke inkludert i lead-in responsresultatene.
 †† SVR: definert som ikke-detekterbar¹ plasma HCV-RNA ved oppfølgingsuke 24 (Follow-up Week (FW) 24). Dersom andre HCV-RNA verdier var tilgjengelige etter FW 24, ble den siste tilgjengelige verdi i perioden etter FW 24 brukt. Dersom slike verdier ikke fantes ved og etter FW 24, ble FW 12-verdien brukt. SVR-rater med "missing=failure" tilnærming var 17/80 [21,3 %] for PR48, 94/162 [58,0 %] for Victrelis-RGT 106/161 [65,8 %] for Victrelis-PR48.
 § Antall pasienter med cirrhose er begrenset (hvor 39 pasienter ble behandlet med Victrelis av totalt 49 pasienter).

Varig virusrespons (SVR) hos pasienter som fikk lik behandling opp til uke 36

Tabell 8 viser varig virusrespons per behandlingsgruppe hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling, som var tidlige respondere og sene respondere og som fikk lik behandling opp til uke 36.

Tabell 8
Varig virusrespons (SVR), behandlingsslutt (EOT) og tilbakefall hos pasienter som ikke hadde respondert på tidligere behandling (tidlige og sene respondere)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktestimat av forskjellen (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% KI]
Tidlige respondere (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)	-
Tilbakefall % (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Sene respondere (N=75)			
SVR % (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7, 26,7]
EOT % (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Tilbakefall % (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Som en konservativ forholdsregel, med henblikk på begrensningene av dataene, bør der hos behandlingserfarne pasienter som er tidlige respondere, anbefales å forlenge trippelbehandlingen til 48 uker sammenlignet med de 36 ukene som er prøvd ut (testet RGT), med en 12 ukers peginterferon/ribavirin konsolideringsfase etter endt trippelbehandling ved uke 36.

En studie med peginterferon alfa-2a hos behandlingserfarne pasienter ga resultater i overensstemmelse med resultatene fra studie P05101 (se pkt. 4.4).

Pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling: tidligere null-respondere, delvis respondere og pasienter med tilbakefall på interferon og ribavirin-behandling

PROVIDE (P05514) var en åpen, enkeltarmet studie med Victrelis 800 mg oralt tre ganger daglig i kombinasjon med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 μ g/kg/uke subkutant, og vektbasert ribavirin (600 –

¹ I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med et Roche COBAS Taqman assay med en deteksjonsgrense på 9,3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

1400 mg b.i.d.) oralt, fordelt på to doser daglig] hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C (HCV) genotype 1-infeksjon som ikke oppnådde SVR i PR-kontrollarmen i tidligere fase 2 og 3 studier, som sammenlignet kombinasjonsbehandling med Victrelis. Pasienter som ble inkludert i PROVIDE innen 2 uker etter siste dose PR i hovedstudien, fikk Victrelis 800 mg tre ganger daglig + PR i 44 uker. Pasienter som ikke kunne inkluderes i denne studien innen 2 uker fikk PR i 4 uker, fulgt av Victrelis 800 mg tre ganger daglig + PR i 44 uker.

Pasientene inkluderte 62 % (104/168) genotype 1a og 38 % (63/168) genotype 1b. 10 % av pasientene (17/168) hadde cirrhose, inkludert 3 (6 %) tidligere null-respondere, 2 (7 %) med tidligere tilbakefall, og 12 (14 %) tidligere delvis respondere.

SVR-raten hos pasienter som fikk minst én dose av ett av legemidlene (Intent-to Treat populasjon) er vist i tabell 9. SVR-raten hos de som fikk minst én dose Victrelis (dvs. utenom pasienter som avsluttet under PR lead-in) var 41 % for null-respondere, 67 % for delvis respondere og 96 % for pasienter med tilbakefall.

Tabell 9
Varig virusrespons (SVR)*, behandlingsslutt (EOT) og tilbakefallsrater for pasienter som ikke responderte på tidligere behandling**

	Null-respondere*** i hovedstudien (52)	Delvis respondere**** i hovedstudien (85)	Tilbakefall† i hovedstudien (29)	Alle (168)
SVR§ % (n/N)	38 % (20/52)	67 % (57/85)	93 % (27/29)	63 % (106/168)
EOT % (n/N)	44 % (23/52)	82 % (70/85)	97 % (28/29)	73 % (123/168)
Tilbakefall** % (n/N)	13 % (3/23)	15 % (10/67)	0 % (0/27)	11 % (13/119)

* Intent-to-Treat (ITT)-populasjonen besto av alle pasientene (N=168) som fikk minst én dose av ett av studielegemidlene (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Den etniske fordelingen var: 84 % hvite, 13 % svarte, 2 % asiatiske, og 1 % andre. Kjønnfordelingen hos pasientene var 67 % menn og 33 % kvinner.

** Tilbakefallsrate var andelen pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved End of Treatment (EOT) og detekterbar HCV-RNA ved End of Follow-up (EOF) blant pasienter som var ikke-detekterbare ved EOT og som ikke manglet EOF data.

*** Null-respondere: Pasienter som hadde mindre enn en 2-log_{10} HCV-RNA reduksjon ved behandlingssuke 12 med peginterferon alfa-2b og ribavirin.

**** Delvis respondere: Pasienter som ikke oppnådde SVR etter minst 12 ukers tidligere behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin, men viste en $> 2\text{-log}_{10}$ reduksjon i HCV-RNA ved uke 12 og hadde detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt (EOT).

† Tilbakefall: Pasienter som ikke oppnådde SVR etter minst 12 ukers behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin, men hadde ikke-detekterbar HCV-RNA ved behandlingsslutt.

§ SVR: Definert som ikke-detekterbar¹ plasma HCV-RNA ved Follow-up Week (FW) 24. Dersom andre HCV-RNA verdier var tilgjengelige etter FW 24, ble den siste tilgjengelige verdien i perioden etter FW 24 brukt. Dersom det ikke fantes en slik verdi ved og etter FW 24, ble FW 12-verdien brukt.

Langtids effektdata

En oppfølgingsstudie over 3 år hos pasienter som fikk SVR med et Victrelis-basert behandlingsregime viste at $> 99\%$ (693/696) av pasientene opprettholdt sin SVR (ingen tilbakefall) i den tilgjengelige oppfølgingsperioden (median varighet 3,4 år).

Utprøvende farmakogenetiske analyser av IL28B i fase 3-studier med Victrelis

¹ I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med et Roche COBAS Taqman assay med en deteksjonsgrense på 9,3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

En genetisk variant nær genet som koder for interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, et bytte fra C til T) er en sterk prediktor for responsen på peginterferon alfa-2b/ribavirin. *IL28B* rs12979860 ble genotypet hos 653 av 1048 (62 %) pasienter i SPRINT-2 (tidligere ubehandlet) og 259 av 394 (66 %) pasienter i RESPOND-2 (ikke respondert på tidligere behandling) [se pkt. 5.1 for beskrivelser av de kliniske studiene]. Resultatene av denne retrospektive subgruppe-analysen bør vurderes med forsiktighet på grunn av liten populasjonsstørrelse og potensielle forskjeller i subgruppe-populasjonen i forhold til totalpopulasjonen.

Hvor stor tilleggseffekten av Victrelis på toppen av kombinasjonsbehandlingen er hos C/C-pasienter vil avhenge av sannsynligheten for å oppnå SVR kun med kombinasjonsbehandling. Hos C/C-pasienter som fikk trippelbehandling var HCV-RNA ved TW 8 ikke-detekterbar hos 89 % av de behandlingsnaive pasientene og dermed kvalifisert for kortere behandlingstid, sammenlignet med 52 % behandlingsnaive pasientene som var ikke-C/C.

Tabell 10
Varig virusrespons (SVR) rater utfra *IL28B* rs12979860 genotype

Klinisk studie	<i>IL28B</i> rs12979860 Genotype	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (tidligere ubehandlede pasienter)	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 (pasienter som ikke har respondert på tidligere behandling)	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)

*Vennligst se pkt. 5.1 for beskrivelse av de kliniske studiene for hver behandlingsgruppe.

Hvorvidt tidlig virusrespons under behandling og/eller *IL28B*-genotype på en pålitelig måte kan identifisere pasienter som har liten tilleggseffekt av boceprevir (høyere SVR-rate eller kortere behandling) på toppen av kombinasjonsbehandling, er under utprøving.

Bruk av ribavirin dosereduksjon versus erythropoietin i håndteringen av anemi hos tidligere ubehandlede pasienter

En randomisert, parallell, åpen studie (P06086) ble gjennomført for å sammenligne to strategier for håndteringen av anemi (bruk av erythropoietin versus ribavirin dosereduksjon) hos 687 pasienter, inkludert 60 cirrhotiske pasienter, med tidligere ubehandlet CHC genotype 1 infeksjon, som ble anemiske under behandling med Victrelis 800 mg oralt tre ganger daglig i kombinasjon med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uke subkutan og vektbasert ribavirin (600 – 1400 mg b.i.d) oralt fordelt på to doser daglig].

Dersom serumhemoglobin-konsentrasjonen fortsatte å synke til ≤ 8,5 g/dl, kunne pasientene behandles med annen anemi-intervensjon, inkludert bruk av erythropoietin eller reduksjon av ribavirindosen.

SVR ratene hos pasienter som ble randomisert til ribavirin dosereduksjon og randomisert til å få erythropoietin var sammenlignbare.

Tabell 11
Varig virusrespons (SVR)* og tilbakefallsrater[†] ved bruk av ribavirin dosereduksjon versus erythropoietin i håndteringen av anemi hos tidligere ubehandlede pasienter

	Pasienter randomisert til ribavirin dosereduksjon (N=249)	Pasienter randomisert til å få erythropoietin (N=251)
SVR [‡] % (n/N)	71,5 % (178/249)	70,9 % (178/251)
Tilbakefall % (n/N)	9,7 % (19/196)	9,6 % (19/197)

* Den totale analysen (FAS) besto av alle forsøkspersoner som ble anemiske (serum hemoglobin ca ≤ 10 g/dl i løpet av behandlingsperioden) og som var randomisert til enten ribavirin dosereduksjon eller erythropoietin (N=500). Gjennomsnittsalder på randomiserte forsøkspersoner var 49 år. Forsøkspersonenes etnisitet var som følger: 77 % hvite, 19 % svarte og 4 % andre.

Kjønnsfordelingen var 37 % menn og 63 % kvinner.

[†] Tilbakefallsraten var andelen pasienter med ikke-detekterbar HCV-RNA ved End of Treatment (EOT) og detekterbar HCV-RNA ved End of Follow-up (EOF) blant pasienter som var ikke-detekterbare ved EOT og som ikke manglet EOF data.

[‡] SVR: Definert som ikke-detekterbar¹ plasma HCV-RNA ved Follow-up Week (FW) 24. Dersom andre HCV-RNA verdier var tilgjengelige etter FW 24, ble den siste tilgjengelige verdien i perioden etter FW 24 brukt. Dersom det ikke fantes en slik verdi ved og etter FW 24, ble FW 12-verdien brukt. SVR-ratene med "missing=failure" tilnærming var tilsvarende som for ratene i tabellen; 69,9 % (174/249) for pasienter randomisert til ribavirin dosereduksjon og 68,5 % (172/251) for pasienter randomisert til å få erythropoietin.

77 pasienter fikk ≥ 5 trinn ribavirin dosereduksjon for behandlingen av anemi. For de fleste av disse pasientene (n=54) var den laveste dosen ribavirin de fikk i minst 14 dager ≥ 600 mg/dag. Et lite antall pasienter (n=12) fikk ribavirin ≤ 200 mg/dag i minst 14 dager.

Seponeringsraten pga. anemi var 2 % (5/249) hos pasienter randomisert til ribavirin dosereduksjon og 2 % (6/251) hos pasienter som var randomisert til å få erythropoietin. Transfusjonshyppigheten var 4 % (10/249) hos pasienter randomisert til ribavirin dosereduksjon og 2 % (5/251) hos pasienter som var randomisert til å få erythropoietin.

Bruken av erythropoiesestimulerende midler var assosiert med økt risiko for tromboemboliske hendelser, inkludert lungeemboli, akutt hjerteinfarkt, cerebrovaskulær hendelse og dyp venetrombose.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Victrelis i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for kronisk viral hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Boceprevir ble absorbert etter oral administrasjon med en median T_{max} på 2 timer. "Steady state" AUC, C_{max} og C_{min} økte mindre enn dose-proporsjonalt og individuell eksponering overlappet betydelig på 800 mg og 1200 mg, noe som tyder på redusert absorpsjon ved høyere doser. Akkumulering er minimal og farmakokinetisk "steady state" oppnås etter ca. 1 dag ved dosering tre ganger daglig.

¹ I kliniske studier ble HCV-RNA i plasma målt med et Roche COBAS Taqman assay med en deteksjonsgrense på 9,3 IE/ml og en kvantifiseringsgrense på 25 IE/ml.

Hos friske forsøkspersoner som fikk 800 mg tre ganger daglig alene, var medisinsk eksponering for boceprevir karakterisert av $AUC(\tau)$ på 6147 ng · t/ml, C_{max} på 1913 ng/ml, og C_{min} på 90 ng/ml. Farmakokinetikkresultatene var liknende for friske forsøkspersoner og HCV-infiserte forsøkspersoner.

Den absolutte biotilgjengeligheten for Victrelis er ikke undersøkt.

Effekter av mat på oral absorpsjon

Victrelis bør administreres sammen med mat. Mat økte eksponeringen for boceprevir med opptil 60 % ved doser på 800 mg tre ganger daglig når det ble administrert med et måltid, i forhold til i fastende tilstand. Biotilgjengeligheten av boceprevir er uavhengig av måltidstypen (f.eks. mye fett/lite fett) eller om det tas 5 minutter før man spiser, under et måltid, eller umiddelbart etter avsluttet måltid.

Distribusjon

Boceprevir har et gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) på ca. 772 l ved "steady state". Human plasmaproteinbinding er ca. 75 % etter en enkeltdose av Victrelis 800 mg. Boceprevir blir administrert som en tilnærmet lik blanding av to diastereomere som raskt interkonverterer i plasma. Ved steady-state er eksponeringsforholdet for de to diastereomerene ca. 2:1, hvor den dominerende diastereomeren er farmakologisk aktiv.

Biotransformasjon

Studier *in vitro* indikerer at boceprevir primært metaboliseres via en aldoetoreduktase (AKR)-mediert mekanisme til ketonreduerte metabolitter som er inaktive mot HCV. Etter en oral enkeltdose av ^{14}C -boceprevir på 800 mg, var metabolittene i høyest konsentrasjon en diastereomer blanding av ketonreduerte metabolitter med en gjennomsnittlig eksponering omtrent 4 ganger større enn boceprevir. Boceprevir gjennomgår også, i mindre grad, oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4/5.

Eliminasjon

Boceprevir blir eliminert med en gjennomsnittlig plasma-halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 3,4 timer. Boceprevir har en gjennomsnittlig total clearance (CL/F) på ca. 161 l/time. Etter en oral enkeltdose av ^{14}C -boceprevir på 800 mg, ble henholdsvis ca. 79 % og 9 % av dosen utskilt i feces og urin, mens henholdsvis ca. 8 % og 3 % av dosen av den radiomerkede substansen ble eliminert som boceprevir i feces og urin. Dataene indikerer at boceprevir elimineres hovedsakelig via leveren.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

I en studie på forsøkspersoner med varierende grad av stabil kronisk nedsatt leverfunksjon (lett, moderat og alvorlig), ble ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre funnet, og ingen dosejustering anbefales. Se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon relatert til bruk av Victrelis hos pasienter med fremskreden leversykdom.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetiske parametre ble observert hos forsøkspersoner med nyresykdom i sluttfasen (ESRD) og friske forsøkspersoner. Boceprevir elimineres ikke ved dialyse. Ingen dosejustering er nødvendig hos disse pasientene, eller hos pasienter med noen grad av nedsatt nyrefunksjon.

Kjønn

Ingen kjønnsmessige farmakokinetiske forskjeller i fase III-studier er observert hos voksne forsøkspersoner.

Etnisitet

Farmakokinetisk populasjonsanalyse av Victrelis indikerte at etnisitet ikke hadde noen tydelig effekt på eksponeringen.

Alder

Farmakokinetisk populasjonsanalyse av Victrelis indikerte at alder ikke hadde noen tydelig effekt på eksponeringen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en *in vitro*-studie der man så på Purkinjefibre fra hund, forlenget boceprevir aksjonspotensialets varighet omvendt proporsjonalt med frekvensen (med "inverse frequency dependence"). Den kliniske betydningen er usikker.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering viste boceprevir testikulær degenerering hos rotter ved systemisk eksponering som er lavere enn eksponeringen ved anbefalt dose for terapeutisk bruk hos mennesker. Dette er ikke observert hos mus eller aper.

Boceprevir var ikke gentoksisk i en samling *in vitro*- og *in vivo*-analyser, inkludert bakteriell mutagenitet, analyser av lymfocytter fra humant perifert blod og muse-mikronukleusanalyser.

I toårs karsinogenitetsstudier, ble det ikke observert noen karsinogenitet, men insidensen av hepatocellulære adenomer hos mus var økt, ikke statistisk signifikant, ved systemisk eksponering 5,7 ganger høyere enn eksponeringen ved anbefalt terapeutisk dose til mennesker. Ingen karsinomer eller adenomer ble observert hos rotte. De hepatocellulære tumorene antas å skyldes enzyminduksjon og er derfor ikke relevante for menneske.

Boceprevir-/legemiddel-derivert materiale viste seg å bli overført til melken hos diegivende rotter. Eksponering for boceprevir hos diende spebarn er estimert til mindre enn 1 % av dosen.

Hos rotter induserte boceprevir reversible effekter på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos hunnrotter ved en eksponering 1,2 ganger høyere enn eksponeringen ved anbefalt terapeutisk dose til mennesker. Redusert fertilitet ble også observert hos hannrotter, mest sannsynlig som følge av testikulærdegenerering (ingen testikulærdegenerering er observert hos mus eller aper). Boceprevir viste seg å ikke være embryotoksisk eller teratogent hos verken rotter eller kaniner ved maternotoksiske dosenivåer.

Data fra unge rotter kan tyde på at den farmakokinetiske profilen til boceprevir er annerledes enn hos voksne rotter, trolig på grunn av at enkelte metaboliseringsmekanismer ikke er fullt utviklet. Ingen kliniske data på eksponering hos barn er tilgjengelig (se pkt. 4.2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Natriumlaurylsulfat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Stivelse, pregelatinisert
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Rød trykkfarge som inneholder:

Skjellakk
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevaring på apotek

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevaring hos pasient

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) inntil utløpsdato.

ELLER

- Oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 30 °C i opptil 3 mnd inntil utløpsdato. Etter denne perioden må legemidlet kastes.

Oppbevares i originalblisteren for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar polyklortrifluoretylen/PVC/aluminiumblistere som inneholder 4 harde kapsler per blisterfordypning. Hver blisterfordypning er lukket ved varmforsigling og den avrivbare blistertoppen er utformet med 3 blisterfordypninger per blisterkort.

Pakningsstørrelser: Pakning med 84 harde kapsler og flerpakning som inneholder 336 (4 pakninger á 84) harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. juli 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle leger som forventes å forskrive eller bruke Victrelis har fått en utdanningspakke for helsepersonell som inneholder følgende ved lansering:

- Legens utdanningsmateriale
- Preparatomtalen (den komplette)
- Pakningsvedlegget

Legens utdanningsmateriale bør inneholde følgende nøkkelementer:

- Detaljert informasjon om risiko for hematologiske sykdommer (spesielt anemi) som er assosiert med Victrelis, inkludert en reell beskrivelse av de hematologiske sykdommene med hensyn til frekvens, tid til utvikling av symptomer og relaterte kliniske symptomer.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong med Blue Box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg harde kapsler
boceprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg boceprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 336 (4 pakninger á 84) harde kapsler
84 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)



Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Trykk ikke gjennom blisteren.
Tas sammen med mat.
Tas 3 ganger daglig; morgen, middag og kveld

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**Oppbevaring på apotek**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevaring hos pasient

- Oppbevares i kjøleskap inntil utløpsdato.

ELLER

- Oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 30 °C i opptil 3 mnd inntil utløpsdato. Oppbevares i originalblisteren for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/704/001 336 harde kapsler
EU/1/11/704/002 84 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

victrelis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Innerkartong uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg harde kapsler
boceprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg boceprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 harde kapsler. Del av en flerpakning, som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)



Oral bruk
Trykk ikke igjennom blisteren.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

- Oppbevares i kjøleskap inntil utløpsdato.
ELLER
- Oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 30 °C i opptil 3 mnd inntil utløpsdato.
Oppbevares i originalblisteren for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/704/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

victrelis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg harde kapsler
boceprevir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



Åpne her

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Victrelis 200 mg harde kapsler boceprevir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Victrelis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Victrelis
3. Hvordan du bruker Victrelis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Victrelis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Victrelis er og hva det brukes mot

Hva er Victrelis

Victrelis inneholder den aktive substansen boceprevir som hjelper til med å bekjempe hepatitt C-infeksjon ved å stoppe virusformeringen. Victrelis må alltid brukes sammen med to andre legemidler. Disse kalles peginterferon alfa og ribavirin. Victrelis må ikke brukes alene.

Hva brukes Victrelis mot

Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin brukes mot infeksjon med kronisk hepatitt C-virus (også kalt HCV-infeksjon) hos voksne.

Victrelis kan brukes av voksne som tidligere ikke har fått behandling mot HCV-infeksjon eller som tidligere har brukt legemidler som kalles "interferoner" og "pegylerte interferoner".

Hvordan virker Victrelis

Victrelis hemmer den direkte kopieringen av viruset og bidrar på denne måten til å redusere mengden hepatitt C-virus i kroppen din.

2. Hva du må vite før du bruker Victrelis

Bruk ikke Victrelis i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin dersom du:

- er **allergisk** overfor boceprevir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- er **gravid**
- har en lidelse kalt "autoimmun hepatitt"
- tar bepridil, pimozid, lurasidon, oralt midazolam, oralt triazolam, simvastatin, lovastatin, alfuzosin, silodosin, legemidler av ergot-typen (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin), lumefantrin, halofantrin, kvetiapin eller tyrosinkinasehemmere.

Ikke ta Victrelis dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Victrelis.

Påminnelse: Les også "Bruk ikke" i pakningsvedlegget for peginterferon alfa og ribavirin før du begynner å ta Victrelis.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar medisinen din dersom du:

- har eller noen gang har hatt problemer med blodet, som **anemi** (når du ikke har nok friske, røde blodceller som transporterer oksygen rundt i kroppen din)
- har eller noen gang har hatt problemer med blodet, som **nøytropeni** (mangel på en type hvite blodceller). Nøytropeni påvirker kroppens evne til å bekjempe infeksjoner
- noen gang har hatt blodproblemer som for eksempel pancytopeni (en kombinasjon av lavt antall blodplater og røde og hvite blodlegemer)
- har leversvikt
- har et annet **leverproblem** i tillegg til hepatitt C-infeksjon
- har **HIV** (humant immunsviktivirus) eller tidligere har hatt noen andre problemer med immunforsvaret
- har gjennomgått organtransplantasjon
- har hepatitt C med annen genotype enn genotype 1
- er en pasient som ikke har respondert på tidligere behandling med en HCV-proteasehemmer
- har, eller noen i din familie har, ujevn hjerterytme, særlig en tilstand som heter "forlenget QT-intervall"
- har lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi).

Dersom noe av dette gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege eller apotek før du tar Victrelis.

Det er sett alvorlige allergiske reaksjoner når Victrelis er tatt sammen med ribavirin og peginterferon alfa. Se «Mulige bivirkninger» for mer informasjon.

Undersøkelser

Legen din vil regelmessig ta blodprøver av deg. Disse blodprøvene blir tatt av en rekke årsaker:

- for at legen skal vite om behandlingen fungerer for deg
- for å hjelpe legen med å avgjøre hvor lenge du skal behandles med Victrelis
- for å se etter bivirkninger

Andre legemidler og Victrelis

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urtemedisiner.

Det er spesielt viktig at du ikke tar Victrelis om du bruker noen av følgende legemidler:

- alfuzosin og silodosin – brukes ved behandling av symptomer på forstørret prostata
- bepridil – brukes ved hjerteproblemer
- pimozid eller lurasidon – brukes ved psykiske problemer
- oralt midazolam eller oralt triazolam - et beroligende middel, som tas gjennom munnen
- statiner – simvastatin eller lovastatin
- legemidler av ergot-typen, som f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin – brukes ved migrene og clusterhodepine
- lumefantrin og halofantrin – medisiner mot malaria
- kvetiapin – brukes for å behandle schizofreni, bipolar lidelse og alvorlige depresjoner
- tyrosinkinasehemmere – brukes som kreftmedisiner

Ikke ta Victrelis dersom du tar noen av medisinerne ovenfor. Hvis du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Victrelis.

Snakk også med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende:

- prevensjonsmidler – drospirenon
- CYP3A4-induserende legemidler (f.eks. antibiotika – rifampicin, og krampestillende legemidler – karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
- antiarytmika – amiodaron, kinidin
- midler mot mikrober – pentamidin

- enkelte nevroleptika
- midler mot soppinfeksjon – ketakonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- HIV ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere – efavirenz, etravirin
- HIV-proteasehemmere – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- beroligende midler gitt intravenøst – benzodiazepiner (f.eks. alprazolam, midazolam, triazolam)
- legemidler som undertrykker immunsystemet – tacrolimus, sirolimus, ciklosporin
- enkelte statiner – atorvastatin eller pravastatin
- metadon
- hormonell substitusjonsbehandling – østrogenbaserte legemidler
- legemidler mot høyt blodtrykk – kalsiumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)
- legemidler som brukes for å behandle symptomer på forstørret prostata – doksazosin og tamsulosin
- blodfortynnende legemidler som warfarin og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt leverer seg.

Graviditet og amming

Ved samtidig bruk av Victrelis og ribavirin, må du unngå å bli gravid. Ribavirin kan være meget skadelig for et ufødt barn. Derfor må du og din partner ta **spesielle forholdsregler** ved seksuell aktivitet hvis det finnes en mulighet for graviditet:

- hvis du er **kvinne** i fruktbar alder som tar ribavirin:
Du må ha en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke effektiv prevensjon på det tidspunktet du begynner å ta ribavirin og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Dette skal diskuteres med legen din.
- hvis du er **mann** som tar ribavirin:
Du må ikke ha sex med en gravid kvinne med mindre du **braker kondom**. Dette vil redusere muligheten for at kvinnen får ribavirin i kroppen. Hvis din kvinnelige partner ikke er gravid nå, men er i fruktbar alder, må hun ta en graviditetstest hver måned under behandling og i 7 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du eller din kvinnelige partner må bruke et effektivt prevensjonsmiddel den tiden du tar dette legemidlet og i 7 måneder etter avsluttet behandling. Dette skal diskuteres med legen din.

Det er mulig at boceprevir kan skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dersom du ammer vil legen din anbefale deg å avslutte ammingen eller avslutte behandlingen med Victrelis mens du ammer.

Påminnelse: Vennligst les avsnittet "Graviditet og amming" i pakningvedleggene til peginterferon alfa og ribavirin før du tar Victrelis.

Kjøring og bruk av maskiner

Victrelis påvirker ikke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Kombinasjonen Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin kan imidlertid føre til tretthet, besvimelse, en svimmel følelse av at du spinner (vertigo), endret blodtrykk, forvirring eller uklart syn. Dersom dette gjelder deg, ikke kjør eller bruk maskiner.

Victrelis inneholder laktose

Victrelis inneholder laktose (en sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du ikke tolererer eller kan fordøye noen sukkertyper (du har intoleranse overfor noen sukkertyper), slik som Lapp laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Victrelis

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Den anbefalte dosen av Victrelis er 4 kapsler tre ganger daglig (totalt 12 kapsler per dag). Ta kapslene morgen, middag og kveld, sammen med et fullt måltid eller et lett måltid. Bruk uten samtidig mat kan sterkt redusere dine sjanser for å lykkes med behandlingen.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Trekk fliken bakover for å komme til kapselen – trykk ikke kapselen gjennom blisteren da dette kan føre til at kapselen går i stykker.
- Ta dette legemidlet via munnen.
- Dette legemidlet bør tas sammen med et fullt måltid eller et lett måltid. Victrelis tas alltid i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin.
- Varigheten av behandlingen med disse legemidlene avhenger av din respons og behandlingsplan.

Påminnelse: Vennligst les også avsnittet " Mulige bivirkninger " i pakningsvedleggene til peginterferon alfa og ribavirin før du tar Victrelis.

Dersom du tar for mye av Victrelis

Dersom du tar mer Victrelis enn du skal, snakk med en lege eller dra til nærmeste akuttmottak umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Victrelis

- Hvis du glemmer en dose, og det er mer enn 2 timer til det er tid for neste dose, skal du ta den glemte dosen sammen med mat. Fortsett deretter å ta kapslene som normalt.
- Men hvis det er mindre enn 2 timer til det er tid for neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du har noen spørsmål om hva du skal gjøre, snakk med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Victrelis

Du må ikke slutte å ta Victrelis uten at legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet fordi behandlingen muligens ikke virker.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Slutt å ta Victrelis og kontakt en lege umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene - du kan trenge akutt medisinsk behandling:

- Puste- eller svelgevansker, pipende pust, elveblest, kløe, hevelser i ansikt, øyne, lepper, tunge eller hals – dette er tegn på en allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

Generelle: hodepine, frysninger, feber, kvalme, influensalignende symptomer, svimmelhet, lavt energinivå, søvnvansker, dårlig appetitt, vekttap, kortpustethet

Munn, nese eller hals: hoste, munntørrehet, merkelig smak

Hud og hår: tørr hud, kløe, utslett, hårfall eller tynning av håret

Ledd og muskler: uvanlig svakhet, smertefulle, hovne ledd, muskelverk ikke forårsaket av trening

Mage og tarm: diaré, oppkast

Psykisk sykdom: angst, følelse av dyp tristhet eller å være verdiløs (depresjon), irritabilitet, anspenhet og uro

Blod: lavt antall røde blodceller (anemi), nedgang i antall røde blodceller - symptomene kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, lavt antall nøytrofile celler (nøytropeni), lavt antall hvite blodceller – symptomene kan være at du får flere infeksjoner enn vanlig - som feber, kraftige frysninger, sår hals eller munnsår

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

Generelle: skjelving, besvimelse, pustevansker, tørste, søvnvansker, bankende hodepine, generell følelse av uvelhet, følelse av å snurre

Øyne eller ører: tørre øyne, ringing i ørene, endringer i synet ditt

Munn, nese eller hals: munnsmerter, tannverk, smerter ved svelging, neseblødning, tett nese, en endring i hvordan ting lukter, sår og forhøyede flekker i munnen, følelse av å være veldig tørst med tørr munn eller tørr hud, hevelse i skjoldbruskkjertelen, halsen eller strupehodet, mindre aktiv skjoldbruskkjertel, sår eller hevelser i munnen, brennende følelse på tungen, følelse av trykk eller tetthet i nesen, kinnene og bak øynene - noen ganger med en bankende smerte, feber eller tett nese (sinusitt)

Hud og hår: forkjølelsessår, prikking eller nummenhet i huden, nedsatt følsomhet for berøring, hudutslett, flekkete hudutslett, rød hud, rødt forhøyet utslett noen ganger med verkebyller, varm, øm og rød hud, noen ganger med feber og frysninger, økt svetting, hudsykdom med tykke flekker av rød hud - ofte med sølvglinsende skjell

Ledd og muskler: muskelspasmer, tretthetsfølelse, muskelsvakhet, kuldefølelse, ryggmerter, nakkesmerter, smerter i armer eller ben

Mage og tarm: smerter i magen og i øvre høyre side av magen eller ryggen, en brennende følelse i magen, urolig mage, oppblåsthet, raping

Endetarmen: luft (flatulens), hemoroider, problemer med avføringen (forstoppelse)

Urin: går på toalettet for å late vannet oftere enn vanlig

Seksuell: redusert sexlyst, problemer med å få eller beholde en ereksjon

Psykisk sykdom: humørendringer, opphisset følelse, hukommelsestap, konsentrasjonsvansker

Bryst: pustevansker, ubehag i brystet, brystmerter, tung følelse i brystet med pustevansker eller piping i brystet

Hjerte eller sirkulasjon: hurtig eller ujevn hjerterytme, høyt eller lavt blodtrykk

Blod: nedgang i antall blodplater – symptomene kan være blødninger eller blåmerker som oppstår lettere enn vanlig, høyt blodsukker (glukose), høyt triglyseridnivå i blodet, høyt urinsyrenivå i blodet; en kombinasjon av lavt antall blodplater og røde og hvite blodceller (pancytopeni); kraftig reduksjon i antall leukocytter (agranulocytose)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

Generelle: ørhet, leddgikt, økt blødningstendens, hovne kjertler i halsen, armhulen eller lysken, intense brennende eller stikkende smerter, økt følsomhet for lys, lyd, berøring eller maten man smaker, diabetes

Øyne eller ører: sti på øyet (øyebetennelse), øyesmerter, døvheter, problemer med hørsel, hevelse rundt øyelokket, økt tåreflod, væsking fra øret eller øyet, unormal følelse rundt øyet, rød flekk på det hvite i øyet, gulfarging av det hvite i øynene eller huden

Munn, nese eller hals: heshet, tørr hals eller tørre lepper, smertefullt eller blødende tannkjøtt, følsomme tenner eller tannpine, misfarget tunge som er hoven eller har sår, blemmer på tungen, sterke smerter ved svelging, brystmerter nær lungene, brystmerter som forverres når du trekker pusten dypt, ukontrollert spyttdannelse, overaktiv skjoldbruskkjertel

Hud og hår: elveblest, åpne sår, intoleranse for varme, tydelig rødt ansikt, blekt ansikt, gul hud, utslett på grunn av sollys, unormal sårtilheling

Føtter eller hender eller ben eller armer: følelse av smerte, nummenhet, kribling eller prikking, blodpropp i en vene (blodåre), kuldefølelse i en arm eller et ben, smertefull betennelse i leddene - vanligvis i føttene (urinsyregikt)

Mage og tarm: smerter i nedre del av magen, pankreatitt

Urin: smerter ved vannlating, brennende følelse eller problemer med vannlating, står opp flere ganger i løpet av natten for å late vannet

Endetarm eller endetarmsåpning: kløe i endetarmsåpningen, problemer med avføring eller misfarget avføring, hyppigere avføring, blødning fra endetarmsåpningen
Seksuelt: fraværende menstruasjon, kraftig eller langvarig menstruasjon, blødning fra livmoren (dvs. forlenget mer enn 7 dager eller kraftig blødning med sykluser som er uregelmessige eller hyppigere enn normalt, blødninger hos kvinner i overgangsalderen minst 6 måneder til 1 år etter opphør av menstruasjonssykluser)
Psykisk sykdom: sinne, fiendtlig holdning eller atferd, truende atferd, misbruksproblemer, unormal atferd, følelse av forvirring, tanker om selvmord, plutselig intens frykt eller angst, følelse av at du blir forfulgt, vanskeligheter med å løse problemer
Muskler: skjelettsmerter, lokale eller utbredte smerter
Bryst: lungebetennelse
Hjerte eller sirkulasjon: unormal eller rask puls, hjertesykdom forårsaket av dårlig blodsirkulasjon i hjertet
Blod: lavt kaliumnivå i blodet, høyt kalsiumnivå i blodet

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer)

Generelle: puste- og svelgevansker, svulst i skjoldbruskkjertelen, infeksjon i blodet, hevelse eller klumper i organer i kroppen, sykdom som fører til økende muskellammelse, sykdom i hjernen – symptomer kan inkludere hodepine og feber, lammelse av en del av kroppen, stiv nakke eller følsomhet overfor lys

Øyne eller ører: øreverk

Hud og hår: rød hud, bakteriell hudinfeksjon

Mage og tarm: problemer med fordøyelsen, oppkast av blod, oppkast, diaré og alvorlige smerter i høyre, øvre del av magen

Seksuelt: redusert sædcelleantall

Psykisk sykdom: humørsvingninger, følelse av at livet ditt faller fra hverandre, se, føle eller høre ting som ikke er reelle (hallusinasjoner), selvmordstanker, selvmordsforsøk, følelse av stor lykke (mani) og deretter en følelse av dyp tristhet eller å være ingenting verdt

Bryst: blir kortpustet når du ligger ned, alvorlig lungeinfeksjon som lungebetennelse, skarpe brystmerter som blir verre når du puster, smerter bak brystbenet som kan spre seg til nakke og skuldre

Hjerte eller sirkulasjon: hjerteinfarkt, pustestans, blodpropp i benet eller armen, nedsatt blodtilførsel til deler av hjernen (f.eks. svimmelhet, dobbeltsyn eller svakhetsfølelse på begge sider av kroppen)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut fra tilgjengelige data)

Hud og hår: Alvorlig utslett som kan etterfølges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økning i eosinofiler (en type hvite blodceller), påvirkning av lever, nyrer eller lunger (en reaksjon som kalles DRESS); alvorlig hudreaksjon, inkludert blemmer eller avskalling av huden (en reaksjon som kalles Stevens-Johnsons syndrom)

Nyre: nedsatt nyrefunksjon (vanligvis reversibel etter endt behandling)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Victrelis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterfolien. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevaring på apotek

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Oppbevaring hos pasient

- Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C) inntil utløpsdato.

ELLER

- Oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 30°C i opptil 3 mnd inntil utløpsdato. Etter denne perioden må legemidlet kastes.

Oppbevares i originalblisteren for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Victrelis

- Virkestoffet er boceprevir. Hver harde kapsel inneholder 200 mg boceprevir.
- Andre innholdsstoffer er natriumlaurylsulfat, mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, pregelatinisert stivelse, magnesiumstearat, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171), gelatin og skjellakk.

Hvordan Victrelis ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene har en gulbrun topp med ”MSD” logoen trykt med rødt blekk og en off-white bunn med ”314” trykt med rødt blekk.

Avrivbare blistere med 12 harde kapsler (3x4 kapsler per blisterark).

Pakningsstørrelser: Pakning med 84 harde kapsler og flerpakning som inneholder 336 (4 pakninger á 84) harde kapsler.

Ikke alle pakningene vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 800 38 693 (+32 (0)2 7766211)
dpoс_belux@merck.com

Lietuva

UAB “Merck Sharp & Dohme”
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@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
dpoc_greece@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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo@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: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
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 & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.