

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Victrelis 200 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 200 mg boceprevir.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 56 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Varje kapsel har en gulbrun, ogenomskinlig övre del med logotypen "MSD" märkt i rött och en vit till benvit, ogenomskinlig undre del med koden "314" märkt i rött.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Victrelis är indicerat för behandling av kronisk hepatit C (CHC) genotyp 1-infektion, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin, hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom, vilka är tidigare obehandlade eller inte har svarat på tidigare behandling (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Victrelis bör initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

### Dosering

Victrelis måste administreras i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Produktresuméerna för peginterferon alfa och ribavirin (PR) måste beaktas innan behandling med Victrelis initieras.

Den rekommenderade dosen av Victrelis är 800 mg peroralt tre gånger dagligen (TID) tillsammans med föda (en måltid eller lättare tilltugg). Högsta daglig dos av Victrelis är 2 400 mg. Administrering utan föda kan associeras med en nettoförlust av effekten beroende på suboptimal exponering.

### Patienter utan cirros som tidigare är obehandlade eller som inte svarat på tidigare behandling

Följande doseringsrekommendationer skiljer sig för vissa subgrupper från den dosering som studerades i fas III-studierna (se avsnitt 5.1).

Tabell 1.

Behandlingsduration baserad på riktlinjer för responsstyrd behandling (Response Guided Therapy, RGT) för patienter utan cirros som tidigare är obehandlade eller som inte svarat på tidigare behandling med interferon och ribavirin

	BEDÖMNING* (HCV-RNA-resultat <sup>†</sup> )		ÅTGÄRD
	Vid behandlings- vecka 8	Vid behandlings- vecka 24	
Tidigare obehandlade patienter	Ej påvisbart	Ej påvisbart	<i>Behandlingstid = 28 veckor</i> 1. Administrera peginterferon alfa och ribavirin under 4 veckor, och därefter 2. Fortsätt med alla tre läkemedlen (peginterferon alfa och ribavirin [PR] + Victrelis) och avsluta efter behandlingsvecka 28.
	Påvisbart	Ej påvisbart	<i>Behandlingstid = 48 veckor<sup>‡</sup></i> 1. Administrera peginterferon alfa och ribavirin under 4 veckor, och därefter 2. Fortsätt med alla tre läkemedlen (PR + Victrelis) och avsluta efter behandlingsvecka 36, och därefter 3. Administrera peginterferon alfa och ribavirin och avsluta efter behandlingsvecka 48
Patienter som inte svarat på tidigare behandling	Ej påvisbart	Ej påvisbart	<i>Behandlingstid = 48 veckor</i> 1. Administrera peginterferon alfa och ribavirin under 4 veckor, och därefter 2. Fortsätt med alla tre läkemedlen (PR + Victrelis) och avsluta efter behandlingsvecka 36, och därefter
	Påvisbart	Ej påvisbart	3. Administrera peginterferon alfa och ribavirin och avsluta efter behandlingsvecka 48

**\*Stoppregler**

Om patienten har hepatit C virusribonukleinsyra (HCV-RNA)-nivåer högre än eller lika med 1 000 IE/ml vid behandlingsvecka 8, avsluta behandlingsregimen med tre läkemedel.

Om patienten har HCV-RNA-nivåer högre än eller lika med 100 IE/ml vid behandlingsvecka 12, avsluta behandlingsregimen med tre läkemedel.

Om patienten har verifierat, påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 24, avsluta behandlingsregimen med tre läkemedel.

<sup>†</sup>I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med Roche COBAS Taqman 2.0-analys med detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

<sup>‡</sup>Denna behandlingsregim har endast testats hos försökspersoner som inte svarat på tidigare behandling och varit sena responders (se avsnitt 5.1).

### Alla cirrotiska patienter och tidigare null responders

- Rekommenderad behandlingstid är 48 veckor: 4 veckors dubbelbehandling med peginterferon alfa + ribavirin, + 44 veckors trippelbehandling med peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis. (Se stoppreglerna i tabell 1 för alla patienter.)
  - o Durationen för trippelbehandling efter de första 4 veckornas dubbelbehandling bör inte vara kortare än 32 veckor. Med tanke på ökad risk för biverkningar med Victrelis (särskilt anemi) kan man, i de fall patienten inte kan tolerera behandlingen, överväga att fortsätta med dubbelbehandling under de sista 12 veckorna av behandlingstiden i stället för trippelbehandling (se avsnitt 4.8 och 5.1). För ytterligare information om användning av Victrelis hos patienter med framskriden leversjukdom, se avsnitt 4.4.

### Patienter med låg interferonkänslighet

Hos patienter med låg interferonkänslighet (definierat som  $<1\text{-log}_{10}$  minskning av HCV-RNA vid behandlingsvecka 4) ska användning av trippelbehandling övervägas från fall till fall, eftersom sannolikheten att uppnå bestående virologiskt svar (SVR) med trippelterapi är lägre hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

### Missade doser

Om en patient glömmet en dos och det är mindre än 2 timmar innan nästa dos ska tas, ska den glömda dosen hoppas över.

Om en patient glömmet en dos och det är 2 timmar eller mer innan nästa dos ska tas, ska patienten ta den glömda dosen tillsammans med föda och återgå till det normala doseringsschemat.

### Dosreduktion

Dosreduktion av Victrelis rekommenderas inte.

Om en patient får en allvarlig biverkning som kan vara relaterad till peginterferon alfa och/eller ribavirin, bör dosen peginterferon alfa och/eller ribavirin reduceras. Se produktresuméerna för peginterferon alfa och ribavirin för ytterligare information om hur man minskar och/eller avbryter doseringen med peginterferon alfa och/eller ribavirin. Victrelis får inte administreras utan peginterferon alfa och ribavirin.

### Stoppregler

Avbrytande av behandling rekommenderas hos alla patienter med 1) HCV-RNA-nivåer högre än eller lika med 1 000 IE/ml vid behandlingsvecka 8; eller 2) HCV-RNA-nivåer högre än eller lika med 100 IE/ml vid behandlingsvecka 12; eller 3) verifierade, påvisbara HCV-RNA-nivåer vid behandlingsvecka 24.

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre

Antalet försökspersoner som var 65 år eller äldre ingick inte i ett tillräckligt stort antal i kliniska prövningar med boceprevir för att kunna avgöra skillnader i behandlingssvar jämfört med yngre försökspersoner. Annan klinisk erfarenhet har inte påvisat skillnader i behandlingssvar mellan äldre och yngre patienter (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Victrelis krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion, oavsett grad, (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Victrelis krävs för patienter med mild, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion. Boceprevir har inte studerats hos patienter med dekompenenserad cirros (se avsnitt 5.2). För ytterligare information om användning av Victrelis hos patienter med framskriden leversjukdom, se avsnitt 4.4.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt av Victrelis hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

För att komma åt de hårda kapslarna ska blisterfolien dras av. Victrelis ska tas peroralt tillsammans med föda (en måltid eller lättare tilltugg).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med autoimmun hepatit.
- Samtidig behandling med läkemedel som är starkt beroende av CYP3A4/5 för clearance, och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer associeras med allvarliga och/eller livshotande händelser såsom peroralt administrerat midazolam och triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinashämmare, simvastatin, lovastatin, quetiapin, alfuzosin, silodosin och ergotderivat (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin) (se avsnitt 4.5).
- Graviditet (se avsnitt 4.6).

Se produktresuméerna för peginterferon alfa och ribavirin för ytterligare information.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Anemi

Uppkomsten av anemi har rapporterats vid behandlingsvecka 4 med peginterferon alfa och ribavirin. Tillägg av boceprevir till peginterferon alfa och ribavirin är associerat med en ytterligare sänkning av hemoglobinkoncentrationerna på ungefär 1 g/dl (10 g/l) vid behandlingsvecka 8 jämfört med standardbehandling (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar med kombinationen Victrelis, peginterferon alfa-2b och ribavirin jämfört med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin var mediantiden från behandlingsstart till dess att hemoglobin var mindre än 10 g/dl likartad (71 dagar med variationsvidden 15-337 dagar respektive 71 dagar med variationsvidden 8-337 dagar). Fullständig blodstatus (med differentialräkning av vita blodkroppar) bör tas före behandling och vid behandlingsveckor 2, 4, 8, 12 och bör kontrolleras noga vid andra tidpunkter när det är kliniskt lämpligt. Om hemoglobin är <10 g/dl (<100 g/l eller <6,2 mmol/l) kan anemin behöva åtgärdas (se avsnitt 4.8).

Dosreduktion av ribavirin är den strategi som föredras för att åtgärda behandlingsutlöst anemi (se avsnitt 5.1). Se produktresumén för ribavirin för information beträffande dosreduktion och/eller utsättning av ribavirin. Om det krävs permanent utsättande av ribavirin måste även behandlingen med peginterferon alfa och Victrelis avbrytas.

I en studie där användning av dosreduktion av ribavirin jämfördes med erythropoesstimulerande läkemedel vid behandling av behandlingsutlöst anemi var användningen av erythropoesstimulerande läkemedel associerat med en ökad risk för tromboemboliska händelser (se avsnitt 5.1).

#### Neutropeni

Tillägget av boceprevir till peginterferon alfa-2b och ribavirin resulterade i högre incidens neutropeni och neutropeni grad 3-4 jämfört med endast peginterferon alfa-2b och ribavirin (se avsnitt 4.8).

Frekvensen av svåra eller livshotande infektioner tenderar att vara högre i behandlingsgrupper innehållande boceprevir än i kontrollgruppen. Fullständig blodstatus (med differentialräkning av vita blodkroppar) bör tas före behandling och vid behandlingsveckor 2, 4, 8, 12 och bör kontrolleras noga vid andra tidpunkter när det är kliniskt lämpligt. Minskningar i neutrofilantal kan kräva dosreduktion av peginterferon alfa eller avbruten behandling. Om det krävs permanent utsättande av peginterferon alfa måste även behandlingen med ribavirin och Victrelis avbrytas. Snabb utvärdering och behandling av infektioner rekommenderas.

#### *Användning i kombination med peginterferon alfa-2a jämfört med alfa-2b*

Kombinationen av boceprevir med peginterferon alfa-2a och ribavirin var associerad med en högre frekvens neutropeni (inklusive neutropeni grad 4) och en högre frekvens infektioner jämfört med kombinationen av boceprevir med peginterferon alfa-2b och ribavirin.

Se produktresuméerna för peginterferon alfa.

#### Pancytopeni

Fall av pancytopeni har rapporterats hos patienter som fått Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Fullständig blodstatus (med differentialräkning av vita blodkroppar) bör tas före behandling och vid behandlingsveckor 2, 4, 8 och 12 samt bör kontrolleras noga vid andra tidpunkter när det är kliniskt lämpligt.

#### Överkänslighet

Allvarliga, akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem) har observerats vid kombinationsbehandling med Victrelis, peginterferon alfa och ribavirin. Om en sådan reaktion uppstår, ska kombinationsbehandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling inledas omedelbart (se avsnitt 4.3 och 4.8).

#### Patienter med framskriden leversjukdom

Säkerhet och effekt av Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin har inte studerats hos patienter med dekompenenserad cirros.

Se produktresuméerna för peginterferon alfa avseende kontraindikationen för patienter med dekompenenserad leversjukdom.

Hypoalbuminemi och lågt trombocytantal samt svåra infektioner har identifierats som prediktorer för allvarliga komplikationer av leversjukdom.

Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin rekommenderas inte till patienter med trombocytantal  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  och/eller serumalbumin  $< 35\ \text{g/l}$  och/eller tecken på koagulopati INR (International Normalized Ratio)  $> 1,7$  vid baseline. En mycket noggrann övervakning av tecken på infektioner och försämrad leverfunktion är motiverad om behandling påbörjas.

#### Läkemedel som innehåller drospirenon

Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med läkemedel innehållande drospirenon och som har tillstånd som predisponerar dem för hyperkalemi samt hos patienter som behandlas med kaliumsparande diuretika. Alternativa preventivmedel bör övervägas (se avsnitt 4.5).

#### Monoterapi med HCV-proteas

Baserat på resultat från kliniska studier får Victrelis inte användas som enda behandling, på grund av den höga sannolikheten för ökad resistens utan kombination med anti-HCV-behandlingar (se avsnitt 5.1).

Det är inte känt vilken effekt behandling med Victrelis kommer att få på aktiviteten av senare administrerade HCV-proteashämmare, inklusive förnyad behandling med Victrelis.

#### Laboratorieanalyser

Se produktresuméerna för peginterferon alfa och ribavirin för rekommendationer avseende laboratorieanalyser (inkluderande hematologi, biokemi (även leverfunktionstest) och graviditetstest) vid baseline, under behandling och efter behandling.

Nivåer av HCV-RNA bör kontrolleras vid behandlingsveckor 8, 12, 24 och vid andra tidpunkter vid kliniskt behov.

Fullständig blodstatus (med differentialräkning av vita blodkroppar) bör tas före behandling och vid behandlingsveckor 2, 4, 8, 12 och bör kontrolleras noga vid andra tidpunkter när det är kliniskt lämpligt.

#### Användning hos patienter med samtidig hiv-infektion

Boceprevir i kombination med peginterferon alfa och ribavirin utvärderades hos totalt 98 patienter (64 i boceprevir-gruppen) med samtidig infektion av humant immunbristvirus (hiv) och HCV genotyp 1 vilka var tidigare obehandlade för kronisk HCV-infektion (se avsnitt 4.8 och 5.1). För data om läkemedelsinteraktioner med antiretrovirala läkemedel, se avsnitt 4.5.

#### Användning hos patienter med samtidig HBV-infektion

Säkerhet och effekt av Victrelis enbart eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för behandling av kronisk hepatit C genotyp 1-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B virus (HBV) och HCV har inte studerats.

Fall av reaktivering av HBV, vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel som inte gavs i kombination med peginterferon alfa och ribavirin. Några fall har också rapporterats hos patienter med samtidig infektion med hepatit B- och C-virus som behandlats med interferon (se produktresumé för peginterferon alfa för mer information om reaktivering av HBV hos patienter med samtidig infektion med HBV och HCV behandlade med interferon). Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer.

#### Användning hos patienter med organtransplantat

Säkerhet och effekt av Victrelis enbart eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för behandling av kronisk hepatit C genotyp 1-infektion har inte studerats hos patienter som genomgått lever- eller andra organtransplantationer (se avsnitt 4.5).

#### Användning hos patienter med HCV-genotyper andra än genotyp 1

Säkerhet och effekt av Victrelis enbart eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för behandling av kronisk hepatit C-genotyper andra än genotyp 1 har inte fastställts.

#### Användning hos patienter som inte svarat på tidigare behandling med en HCV-proteashämmare

Säkerhet och effekt av Victrelis enbart eller i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för behandling av kronisk hepatit C genotyp 1-infektion hos patienter som inte svarat på tidigare behandling med Victrelis eller andra HCV-proteashämmare har inte studerats.

### Potentia CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av Victrelis med potentia CYP3A4-inducerare (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Alfa-1-adrenoreceptorantagonister

Samtidig administrering av Victrelis med alfuzosin och silodosin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av Victrelis med doxazosin och tamsulosin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Proarytmiska effekter

Tillgängliga data (se avsnitt 5.3) kräver försiktighet hos patienter med risk för QT-förlängning (medfödd förlängd QT-tid, hypokalemi).

### Användning hos patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar

Victrelis innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Victrelis är en stark hämmare av CYP3A4/5. Läkemedel som primärt metaboliseras via CYP3A4/5 kan få en ökad exponering vid administrering tillsammans med Victrelis, vilket kan öka eller förlänga behandlingseffekter och biverkningar (se tabell 2). Victrelis varken hämmar eller inducerar de andra CYP450-enzymerna.

Boceprevir har *in vitro* visats vara ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP). Det finns potential för hämmare av dessa transportproteiner att öka koncentrationerna av boceprevir. Den kliniska implikationen av dessa interaktioner är inte känd. En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med digoxin visade att boceprevir är en mild hämmare av P-gp *in vivo*, ökande digoxinexponeringen med 19%. En ökning av plasmakoncentrationerna av substraten för P-gp effluxtransportproteiner, som digoxin eller dabigatran bör förväntas (se tabell 2).

Victrelis metaboliseras delvis av CYP3A4/5. Samtidig administrering av Victrelis med läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A4/5 kan öka eller minska exponeringen för Victrelis (se avsnitt 4.4). Victrelis, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin, är kontraindicerat vid samtidig administrering av läkemedel som är starkt beroende av CYP3A4/5 för clearance, och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer associeras med allvarliga och/eller livshotande händelser såsom peroralt administrerat midazolam och triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinashämmare, simvastatin, lovastatin, quetiapin, alfuzosin, silodosin samt ergotderivat (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin) (se avsnitt 4.3).

Boceprevir metaboliseras primärt av aldoaketoreduktas (AKR). I läkemedelsinteraktionsstudier utförda med AKR-hämmarna diflunisal och ibuprofen ökade inte exponeringen av boceprevir i någon kliniskt signifikant utsträckning. Victrelis kan ges samtidigt som AKR-hämmare.

Samtidig användning av Victrelis och rifampicin eller anti epileptika (såsom fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) kan signifikant reducera plasmanivåer av boceprevir. Inga data finns tillgängliga, därför rekommenderas inte kombinationen av boceprevir med dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av Victrelis och doxazosin eller tamsulosin kan öka plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Kombinationen av boceprevir med dessa läkemedel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).



Försiktighet bör iaktas med läkemedel som förlänger QT-intervallet såsom amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin och vissa neuroleptika.

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Victrelis rekommenderas noggrann övervakning av INR hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Tabell 2 ger doseringsrekommendationer som ett resultat av läkemedelsinteraktioner med Victrelis. Dessa rekommendationer är baserade på antingen läkemedelsinteraktionsstudier (indikerat med \*) eller förutsedda interaktioner pga den förväntade graden av interaktion och risken för allvarliga biverkningar eller utebliven effekt.

Den procentuella förändringen och pilar ( $\uparrow$  = ökning,  $\downarrow$  = minskning,  $\leftrightarrow$  = ingen förändring) används för att visa graden och riktningen av förändring av uppskattad genomsnittlig kvot för varje farmakokinetisk parameter.

Tabell 2.  
Farmakokinetiska interaktionsdata

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>ANALGETISKA LÄKEMEDEL</i>		
<i>Narkotiskt analgetiska läkemedel/Läkemedel vid opioidberoende</i>		
<b>buprenorfin/naloxon*</b> (buprenorfin/naloxon 8/2 – 24/6 mg dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	buprenorfin AUC $\uparrow$ 19% buprenorfin $C_{\max}$ $\uparrow$ 18% buprenorfin $C_{\min}$ $\uparrow$ 31%  naloxon AUC $\uparrow$ 33% naloxon $C_{\max}$ $\uparrow$ 9%  (CYP3A-hämning)	Ingen dosjustering rekommenderas för buprenorfin/naloxon eller Victrelis. Patienter bör övervakas med avseende på tecken på opiatoxicitet associerat med buprenorfin.
<b>metadon*</b> (metadon 20-150 mg dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	<i>R</i> -metadon AUC $\downarrow$ 15% <i>R</i> -metadon $C_{\max}$ $\downarrow$ 10% <i>R</i> -metadon $C_{\min}$ $\downarrow$ 19%  <i>S</i> -metadon AUC $\downarrow$ 22% <i>S</i> -metadon $C_{\max}$ $\downarrow$ 17% <i>S</i> -metadon $C_{\min}$ $\downarrow$ 26%	Enskilda patienter kan kräva ytterligare titrering av sin metadondos när Victrelis startas eller stoppas för att säkerställa klinisk effekt av metadon.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>ANTIARYTMISKA LÄKEMEDEL</i>		
<b>digoxin*</b> (0,25 mg digoxin engångsdos + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	digoxin AUC ↑ 19% digoxin C <sub>max</sub> ↑ 18%  (effekt på P-gp-transport i tarmen)	Ingen dosjustering rekommenderas för digoxin eller Victrelis. Patienter som får digoxin bör övervakas på lämpligt sätt.
<i>ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL</i>		
<b>escitalopram*</b> (escitalopram 10 mg engångsdos + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 2%  escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram C <sub>max</sub> ↓ 19%	Exponeringen för escitalopram minskade något när det administrerades samtidigt med Victrelis. Ingen dosjustering förväntas med escitalopram men doserna kan behöva justeras baserat på klinisk effekt.
<i>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</i>		
Antimykotika		
<b>ketokonazol*</b> (ketokonazol 400 mg 2 gånger dagligen +Victrelis 400 mg engångsdos)  itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 41% boceprevir C <sub>min</sub> inte applicerbart  (CYP3A-hämning och/eller P- gp-hämning)  Inte studerade	Försiktighet bör iaktas när boceprevir kombineras med ketokonazol eller azolantimykotika (itrakonazol, posakonazol, vorikonazol).
Antiretrovirala läkemedel		
<i>Hiv-nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTI)</i>		
<b>tenofovir*</b> (tenofovir 300 mg dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 5% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 8%  tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 32%	Ingen dosjustering krävs för Victrelis eller tenofovir.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>Hiv-icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)</i>		
<b>efavirenz*</b> (efavirenz 600 mg dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 8% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 44%  efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 11%  (CYP3A-inducering – effekt på boceprevir)	Dalvärdeskoncentrationer av Victrelis i plasma minskade vid samtidig administrering med efavirenz. Det kliniska utfallet av denna observerade minskning av dalvärdeskoncentrationer av Victrelis har inte utvärderats.
<b>etravirin*</b> (etravirin 200 mg var 12:e timme + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 10% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 12%  etravirin AUC ↓ 23% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 24% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 29%	Den kliniska betydelsen av minskningarna av farmakokinetiska parametrar av etravirin och C <sub>min</sub> av boceprevir under kombinationsbehandling med hiv antiretrovirala läkemedel, som också påverkar farmakokinetiken för etravirin och/eller boceprevir, har inte utvärderats direkt. Ökad klinisk- och laboratoriekontroll avseende hämning av hiv och HCV är rekommenderad.
<b>rilpivirin*</b> (rilpivirin 25 mg var 24:e timme + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 2% boceprevir C <sub>8h</sub> ↑ 4%  rilpivirin AUC ↑ 39% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 15% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 51%  (CYP3A-hämning – effekt på rilpivirin)	Ingen dosjustering rekommenderas för Victrelis eller rilpivirin.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>Hiv-proteashämmare</i>		
<b>atazanavir/ritonavir*</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 7% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 18%  atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 25% atazanavir C <sub>min</sub> ↓ 49%  ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 27% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 45%	Samtidig administrering av atazanavir/ritonavir och boceprevir resulterade i en lägre exponering för atazanavir vilket kan vara associerat med lägre effekt och förlust av kontroll avseende hiv. Samtidig administrering kan övervägas från fall till fall, om det bedöms nödvändigt för patienter med hämmade virusnivåer och med virusstammar av hiv där ingen misstanke om resistens avseende hiv-behandlingen föreligger. Ökad klinisk- och laboratoriekontroll avseende hämning av hiv är motiverad.
<b>darunavir/ritonavir*</b> (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35%  darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59%  ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 13% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 45%	Samtidig administrering av darunavir/ritonavir och Victrelis rekommenderas inte.
<b>lopinavir/ritonavir*</b> (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg två gånger dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 50% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 57%  lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 30% lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 43%  ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 12% ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 42%	Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och Victrelis rekommenderas inte.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<b>ritonavir*</b> (ritonavir 100 mg dagligen + Vidrelis 400 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 27% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 4%  (CYP3A-hämning)	När boceprevir ges samtidigt med enbart ritonavir minskar koncentrationerna av boceprevir.
<i>Integrashämmare</i>		
<b>raltegravir*</b> (raltegravir 400 mg engångsdos + Vidrelis 800 mg tre gånger dagligen)  (raltegravir 400 mg var 12:e timme + Vidrelis 800 mg tre gånger dagligen)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11% raltegravir C <sub>12h</sub> ↓ 25%  boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 4% boceprevir C <sub>8h</sub> ↓ 26%	Ingen dosjustering krävs för Vidrelis eller raltegravir.  Eftersom den kliniska betydelsen av minskningen av boceprevir C <sub>8h</sub> inte har fastställts, rekommenderas en ökad klinisk- och laboratoriekontroll avseende hämning av HCV.
<i>CCR5-receptorantagonister</i>		
<b>maravirok*</b> (maravirok 150 mg två gånger dagligen + Vidrelis 800 mg tre gånger dagligen)	maravirok AUC <sub>12h</sub> ↑ 202% maravirok C <sub>max</sub> ↑ 233% maravirok C <sub>12h</sub> ↑ 178%  (CYP3A-hämning – effekt på maravirok)	Koncentrationerna av boceprevir påverkas sannolikt inte av samtidig administrering med maravirok (baserat på eliminationsvägen för boceprevir).  Maravirok 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med boceprevir.
<i>ANTIPSYKOTISKA LÄKEMEDEL</i>		
<b>quetiapin</b>	Inte studerad  (CYP3A-hämning – effekt på quetiapin)	Samtidig administrering av Vidrelis och quetiapin kan öka plasmakoncentrationen av quetiapin vilket kan leda till quetiapin-relaterad toxicitet, inkluderande koma. Samtidig administrering av quetiapin med Vidrelis är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>KALCIUMANTAGONISTER</i>		
Kalciumantagonister såsom amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	Inte studerade  (CYP3A-hämning)	Plasmakoncentrationer av kalciumantagonister kan öka vid samtidig administrering med Victrelis. Försiktighet är motiverad och klinisk kontroll av patienter rekommenderas.
<i>KORTIKOSTEROIDER</i>		
<b>prednison*</b> (prednison 40 mg engångsdos + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	prednison AUC ↑ 22% prednison C <sub>max</sub> ↓ 1%  prednisolon AUC ↑ 37% prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 16%	Ingen dosjustering är nödvändig när kombinationsbehandling sker med Victrelis. Patienter som får prednison och Victrelis bör övervakas på lämpligt sätt.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>HMG CoA-REDUKTASHÄMMARE</i>		
<b>atorvastatin*</b> (atorvastatin 40 mg engångsdos + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 4%  atorvastatin AUC ↑ 130% atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 166%  (CYP3A- och OATPB1-hämning)	Exponering för atorvastatin ökade när det administrerades samtidigt med Victrelis. När samtidig administrering krävs bör det övervägas att börja med lägsta möjliga dos av atorvastatin med titrering upp till önskad klinisk effekt under kontroll avseende säkerhet, utan att överstiga en daglig dos om 20 mg. För patienter som redan tar atorvastatin bör dosen av atorvastatin inte överstiga en daglig dos om 20 mg vid samtidig administrering med Victrelis.
<b>pravastatin*</b> (pravastatin 40 mg engångsdos + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 7%  pravastatin AUC ↑ 63% pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 49%  (OATPB1-hämning)	Samtidig administrering av pravastatin med Victrelis ökade exponeringen för pravastatin. Behandling med pravastatin kan påbörjas vid den rekommenderade dosen när det administreras samtidigt med Victrelis. Noggrann klinisk kontroll är motiverad.
<i>IMMUNSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL</i>		
<b>ciklosporin*</b> (ciklosporin 100 mg engångsdos + Victrelis 800 mg engångsdos)  (ciklosporin 100 mg engångsdos + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen flera doser)	boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 8%  ciklosporin AUC ↑ 168% ciklosporin C <sub>max</sub> ↑ 101%  (CYP3A-hämning – effekt på ciklosporin)	Dosjustering av ciklosporin bör förväntas vid samtidig administrering med Victrelis och bör styras genom noggrann kontroll av blodkoncentrationer av ciklosporin och täta utvärderingar av njurfunktionen samt ciklosporinrelaterade biverkningar.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<p><b>takrolimus*</b> (takrolimus 0,5 mg engångsdos + Vitreliis 800 mg engångsdos)</p> <p>(takrolimus 0,5 mg engångsdos + Vitreliis 800 mg tre gånger dagligen flera doser)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 3%</p> <p>takrolimus AUC ↑ 1610% takrolimus C<sub>max</sub> ↑ 890%</p> <p>(CYP3A-hämning – effekt på takrolimus)</p>	<p>Samtidig administrering av Vitreliis med takrolimus kräver signifikant dosreducering och förlängning av doseringsintervallet av takrolimus med noggrann kontroll av blodkoncentrationer av takrolimus och täta utvärderingar av njurfunktionen samt takrolimusrelaterade biverkningar.</p>
<p><b>sirolimus*</b> (sirolimus 2 mg engångsdos + Vitreliis 800 mg tre gånger dagligen)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>sirolimus AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 712% sirolimus C<sub>max</sub> ↑ 384%</p> <p>(CYP3A-hämning – effekt på sirolimus)</p>	<p>Samtidig administrering av Vitreliis med sirolimus kräver signifikant dosreducering och förlängning av doseringsintervallet av sirolimus med noggrann kontroll av blodkoncentrationer av sirolimus och täta utvärderingar av njurfunktionen samt sirolimusrelaterade biverkningar.</p>
<i>PERORALA ANTIKOAGULANTIA</i>		
<b>dabigatran</b>	<p>Interaktion inte studerad.  (effekt på P-gp-transport i tarmen)</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas för dabigatran. Patienter som får dabigatran bör övervakas på lämpligt sätt.</p>
<b>Vitamin K-antagonister</b>	<p>Inga interaktionsstudier har utförts</p>	<p>Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K- antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med Vitreliis.</p>



Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>PERORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL</i>		
<b>drospirenon/etinylestradiol*</b> (drospirenon 3 mg dagligen + etinylestradiol 0,02 mg dagligen + Victrelis 800 mg tre gånger dagligen)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 57%  etinylestradiol AUC ↓ 24% etinylestradiol C <sub>max</sub> ↔  (drospirenon - CYP3A-hämning)	Försiktighet bör iaktas hos patienter med tillstånd som predisponerar dem för hyperkalemi eller patienter som behandlas med kaliumsparande diuretika (se avsnitt 4.4). Alternativa preventivmedel bör övervägas för dessa patienter.

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<p><b>noretisteron†/etinylestradiol</b> (noretisteron 1 mg dagligen + etinylestradiol 0,035 mg dagligen + Vitreliis 800 mg tre gånger dagligen)</p>	<p>noretisteron AUC ↓ 4% noretisteron C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>etinylestradiol AUC ↓ 26% etinylestradiol C<sub>max</sub> ↓ 21%</p>	<p>Samtidig administrering av Vitreliis med ett peroralt antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och minst 1 mg noretisteron förändrar sannolikt inte antikonceptionseffekten. Nivåer av progesteron i serum, luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) visade att ovulationen var hämmad vid samtidig administrering av noretisteron 1 mg/etinylestradiol 0,035 mg med Vitreliis (se avsnitt 4.6).</p> <p>Den ovulationshämmande effekten av perorala antikonceptionsmedel innehållande lägre doser av noretisteron/etinylestradiol och av andra typer av hormonell antikonception vid samtidig administrering med Vitreliis har inte fastställts.</p> <p>Patienter som använder östroger som hormonell substitutionsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogerbrist.</p>

Läkemedel per terapiområde	Interaktion (postulerad verkningsmekanism, om känd)	Rekommendationer angående samtidig administrering
<i>PROTONPUMPSHÄMMARE</i>		
<b>omeprazol*</b> (omeprazol 40 mg dagligen + Vicitrelis 800 mg tre gånger dagligen)	boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 6% boceprevir C <sub>min</sub> ↑ 17%  omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C <sub>max</sub> ↑ 3% omeprazol C <sub>8h</sub> ↑ 12%	Ingen dosjustering rekommenderas för omeprazol eller Vicitrelis.
<i>SEDERANDE LÄKEMEDEL</i>		
<b>midazolam*</b> (peroral administrering) (4 mg peroral engångsdos + Vicitrelis 800 mg tre gånger dagligen)  <b>triazolam</b> (peroral administrering)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C <sub>max</sub> ↑ 177% (CYP3A-hämning)  Interaktion inte studerad (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av peroral midazolam och peroral triazolam med Vicitrelis är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>alprazolam, midazolam, triazolam</b> (intravenös administrering)	Interaktion inte studerad  (CYP3A-hämning)	Noggrann klinisk övervakning avseende andningsdepression och/eller förlängd sedering bör ske vid samtidig administrering av Vicitrelis med intravenösa bensodiazepiner (alprazolam, midazolam, triazolam). Dosjustering av bensodiazepiner bör övervägas.
** 0-8 timmar *** 0-12 timmar † Även känt under namnet noretindron.		

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Vicitrelis i kombination med ribavirin och peginterferon alfa är kontraindicerat hos kvinnor som är gravida (se avsnitt 4.3).

Inga effekter på fosterutveckling har observerats hos råttor och kanin (se avsnitt 5.3). Det finns inga data avseende användning av Vicitrelis hos gravida kvinnor.

Med anledning av kombinationsbehandlingen med peginterferon alfa och ribavirin måste extrem försiktighet iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter eller hos kvinnliga partners till manliga patienter. Fertila kvinnliga patienter ska därför använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter avslutad behandling. Manliga patienter eller deras kvinnliga partners ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter avslutad behandling.

För ytterligare information se produktresuméerna för ribavirin och peginterferon alfa.

### Amning

Boceprevir/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos råttor (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om boceprevir utsöndras i human bröstmjolk.

Risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Victrelis efter man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga humandata avseende effekt av Victrelis på fertilitet. Effekter på fertilitet och sertoliceller har observerats hos råttor men inte hos möss och apor. Kliniska data (spermaanalyser och inhibin B-nivåer – [ett glykoprotein som produceras av sertoliceller- använt som en surrogatmarkör för testikelfunktion]) visade inga tecken på förändrad testikelfunktion. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att boceprevir/metaboliter har effekter på fertilitet, som hos honor har visat sig vara reversibla (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Kombinationsbehandling med Victrelis, peginterferon alfa och ribavirin kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att trötthet, yrsel, svimning, blodtrycksfluktuationer och dimsyn har rapporterats (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen representeras av cirka 1 500 patienter för kombinationen av Victrelis med peginterferon alfa-2b och ribavirin och baseras på poolade säkerhetsdata från två kliniska prövningar: en med patienter som tidigare var obehandlade och en med patienter som inte svarat på tidigare behandling (se avsnitt 5.1).

De vanligaste rapporterade biverkningarna var trötthet, anemi (se avsnitt 4.4), illamående, huvudvärk och dysgeusi.

Den vanligaste orsaken till dosreduktion var anemi, som förekommer mer frekvent hos de försökspersoner som fick kombinationen av Victrelis med peginterferon alfa-2b och ribavirin än hos de försökspersoner som fick enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin.

### Biverkningstabell

Biverkningar är listade efter organsystem (se tabell 3). Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3  
 Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar med Victrelis i kombination med peginterferon  
 alfa-2b och ribavirin <sup>†</sup> och <sup>‡</sup>

Organsystem	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga:	Bronkit*, cellulit*, herpes simplex, influensa, oral svampinfektion, sinusit
Mindre vanliga:	Gastroenterit*, pneumoni*, stafylokockinfektion*, candidiasis, öroninfektion, svampinfektion i huden, nasofaryngit, onykomykos, faryngit, luftvägsinfektion, rinit, hudinfektion, urinvägsinfektion
Sällsynta:	Epiglottit*, otitis media, sepsis
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	
Sällsynta:	Tyreoideaneoplasm (noduli)
<b>Blod och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Anemi*, neutropeni*
Vanliga:	Leukopeni*, trombocytopeni*, pancytopeni, agranulocytos
Mindre vanliga:	Blödningsbenägenhet, lymfadenopati, lymfopeni
Sällsynta:	Hemolys
<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta:	Sarkoidos*, icke-akut porfyri
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga:	Struma, hypotyreoidism
Mindre vanliga:	Hypertyreoidism
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Minskad aptit*
Vanliga:	Dehydrering*, hyperglykemi*, hypertriglyceridemi, hyperurikemi
Mindre vanliga:	Hypokalemi*, aptitstörning, diabetes mellitus, gikt, hyperkalcemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Mycket vanliga:	Oro*, depression*, insomni, irritabilitet
Vanliga:	Affektlabilitet, agitation, libidostörning, humörförändringar, sömnstörning
Mindre vanliga:	Aggression*, mordtankar*, panikattack*, paranoia*, missbruk*, självmordstankar*, onormalt beteende, ilska, apati, förvirringstillstånd, förändring av det mentala tillståndet, rastlöshet
Sällsynta:	Bipolär sjukdom*, fullbordat självmord*, självmordsförsök*, hörselhallucination, synhallucination, psykisk dekomensation
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Yrsel*, huvudvärk*
Vanliga:	Hypestesi*, parestesi*, synkope*, amnesi, uppmärksamhetsstörning, försämrat minne, migrän, parosmi, tremor, vertigo
Mindre vanliga:	Perifer neuropati*, kognitiv störning, hyperestesi, letargi, medvetlöshet, psykisk försämring, neuralgi, presynkope
Sällsynta:	Cerebral ischemi*, encefalopati
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	Torra ögon, näthinneexsudat, dimsyn, synnedstättning

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
Mindre vanliga:	Retinal ischemi*, retinopati*, onormal känsla i ögon, konjunktival blödning, konjunktivit, ögonsmärta, ögonklåda, ögonsvullnad, ögonlocksödem, ökat tårflöde, okulär hyperemi, fotofobi
Sällsynta:	Papillödem
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga:	Tinnitus
Mindre vanliga:	Dövhets*, öronbesvär, hörselnedsättning
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga:	Palpitationer
Mindre vanliga:	Takykardi*, arytmi, kardiovaskulär sjukdom
Sällsynta:	Akut hjärtinfarkt*, förmaksflimmer*, kranskärlssjukdom*, perikardit*, hjärtsäcksutgjutning
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga:	Hypotension*, hypertension
Mindre vanliga:	Djup ventrombos*, vallningar, blekhet, perifer kyla
Sällsynta:	Ventrombos
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga:	Hosta*, dyspné*
Vanliga:	Näsblödning, nästäppa, orofaryngeal smärta, täppta andningsvägar, täppta bihålor, väsande/pipande andning
Mindre vanliga:	Pleurasmärta*, lungemboli*, halstorrhet, dysfoni, ökad sekretion från övre luftvägar, orofaryngeal blåsbildning
Sällsynta:	Pleurafibros*, ortopné, respiratorisk svikt
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Diarré*, illamående*, kräkningar*, muntorrhet, dysgeusi
Vanliga:	Buksmärta*, smärta i övre delen av buken*, konstipation*, gastroesofagal refluxsjukdom*, hemorrojder*, bukbesvär, uppspänd buk, anorektala besvär, aftös stomatit, keilit, dyspepsi, flatulens, glossodyn, munsår, munsmärta, stomatit, tandbesvär
Mindre vanliga:	Smärta i nedre delen av buken*, gastrit*, pankreatit*, analklåda, kolit, dysfagi, missfärgad feces, ökade tarmrörelser, blödande tandkött, smärta i tandkött, gingivit, glossit, torra läppar, odysofagi, proktalgi, rektalblödning, hypersalivation, känsliga tänder, missfärgning av tunga, sår på tungan
Sällsynta:	Pankreasinsufficiens
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga:	Hyperbilirubinemi
Sällsynta:	Kolecystit*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Alopeci, torr hud, pruritus, utslag
Vanliga:	Dermatit, eksem, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar, perifera ödem, psoriasis, erytematösa utslag, makulösa utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, kliande utslag, hudlesioner
Mindre vanliga:	Fotosensitivitetsreaktion, sår i huden, urtikaria (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens:	Angioödem (se avsnitt 4.4), läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) syndrom, Stevens-Johnsons syndrom

Organsystem	Biverkningar
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi
Vanliga:	Ryggsmärta*, smärta i extremitet*, muskelkramper, muskelsvaghet, smärta i nacke
Mindre vanliga:	Muskuloskeletal bröstsmärta*, artrit, skelettsmärta, ledsvullnad, muskuloskeletal smärta
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga:	Pollakisuri
Mindre vanliga:	Dysuri, nokturi
Ingen känd frekvens:	Nedsatt njurfunktion
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga:	Erektill dysfunktion
Mindre vanliga:	Amenorré, menorrhagi, metrorragi
Sällsynta:	Aspermi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga:	Asteni*, frossa, trötthet*, feber*, influensaliknande symtom
Vanliga:	Obehagskänsla i bröstet*, bröstsmärta*, sjukdomskänsla*, känsla av förändring av kroppstemperatur, torra slemhinnor, smärta
Mindre vanliga:	Känna sig onormal, försämrad läkning, icke-kardiell bröstsmärta
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga:	Viktnedgång
Mindre vanliga:	Kardiella blåsljud, ökad hjärtfrekvens
Ingen känd frekvens:	Minskad glomerulär filtrationshastighet
* Inkluderar biverkningar, vilka enligt provningsledarens bedömning kan vara allvarliga, hos försökspersoner i kliniska provningar.	
† Eftersom Victrelis förskrivs tillsammans med peginterferon alfa och ribavirin, se även respektive produktresumé för peginterferon alfa och ribavirin.	
‡ Reaktionen vid injektionsstället har inte inkluderats eftersom Victrelis administreras peroralt.	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Anemi (se avsnitt 4.4)*

Anemi observerades hos 49% av de försökspersoner som behandlades med kombinationen Victrelis tillsammans med peginterferon alfa-2b och ribavirin jämfört med 29% av de försökspersoner som behandlades med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin. Victrelis associerades med en ytterligare minskning av hemoglobinkoncentrationen, med cirka 1 g/dl (10 g/l) (se avsnitt 4.4). De genomsnittliga sänkningarna av hemoglobinvärden från baselinevärde var större hos patienter som var tidigare behandlade jämfört med patienter som aldrig tidigare fått behandling. Dosjusteringar på grund av anemi/hemolytisk anemi förekom dubbelt så ofta hos patienter som behandlats med kombinationen Victrelis med peginterferon alfa-2b och ribavirin (26%) jämfört med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin (13%).

I kliniska provningar var andelen försökspersoner som fick erythropoietin för behandling av anemi 43% (667/1 548) av försökspersoner i behandlingsgrupperna innehållande Victrelis jämfört med 24% (131/547) av försökspersoner som fick enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin. Majoriteten av försökspersoner med anemi fick erythropoietin när hemoglobinnivåerna var  $\leq 10$  g/dl (100 g/l eller 6,2 mmol/l). Andelen försökspersoner som fick transfusion för behandling av anemi i behandlingsgrupperna innehållande Victrelis var 3% jämfört med <1% av försökspersonerna som fick enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin.

#### *Neutrofiler (se avsnitt 4.4)*

Andelen försökspersoner med minskat antal neutrofiler var högre i behandlingsgrupperna innehållande Victrelis jämfört med försökspersoner som fick enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin. Den procentuella andelen patienter med neutropeni grad 3-4 (antal neutrofiler  $<0,75 \times 10^9/l$ ) var högre hos boceprevirbehandlade patienter (29%) än hos placebobehandlade patienter (17%), i kombination med peginterferon alfa-2b och ribavirin. Sju procent av försökspersoner som fick kombination av Victrelis med peginterferon alfa-2b och ribavirin hade antal neutrofiler  $<0,5 \times 10^9/l$  (grad 4 neutropeni), jämfört med 4% som enbart fick peginterferon alfa-2b och ribavirin.

För kombinerad användning med peginterferon alfa-2a se särskilt avsnitt i avsnitt 4.4.

#### *Trombocyter*

Antalet trombocyter minskade hos försökspersoner i behandlingsgrupperna innehållande Victrelis (3%) jämfört med försökspersoner som fick enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin (1%). I båda behandlingsgrupperna, hade patienter med cirros högre risk att få trombocytopeni grad 3-4 jämfört med icke-cirrotiska patienter.

#### *Övriga laboratorieundersökningar*

Tillägget av Victrelis till peginterferon alfa-2b och ribavirin var associerat med högre incidenser av ökning av urinsyra, triglycerider och total kolesterol jämfört med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin.

#### *Patienter med samtidig hiv-infektion*

Säkerhetsprofilen för Victrelis hos patienter med samtidig HCV/hiv-1 infektion (n=64) liknade dess säkerhetsprofil hos patienter med enbart HCV-infektion.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Dagliga doser med 3 600 mg har använts av friska frivilliga i fem dagar, utan förekomst av ogynnsamma symtomatiska effekter. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Victrelis. Behandling av överdosering med Victrelis bör bestå av allmänt understödande åtgärder, inklusive övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE12

#### Verkningsmekanism

Boceprevir är en hämmare av HCV-NS3-proteas. Boceprevir binder kovalent, men reversibelt, till NS3-proteasets aktiva yta serin (Ser139) genom en funktionell (alfa)-ketoamidgrupp för att hämma virusreplikationen i HCV-infekterade värdceller.

#### Antiviral aktivitet i cellkulturer

Den antivirala aktiviteten för boceprevir utvärderades i en biokemisk analys för långsamt bindande hämmare av NS3-proteas och i genotyp 1a och 1b HCV-replikationssystemet. IC<sub>50</sub>- och IC<sub>90</sub>-värden för



boceprevir mot olika genotyp 1b-replikoner varierade mellan 200 och 600 nM respektive 400 och 900 nM, under en 72-timmars cellodlingsanalys. Förlust av replikon-RNA tycks vara av första ordningen med avseende på behandlingstid. Behandling vid  $IC_{90}$  i 72 timmar resulterade i en  $1\text{-log}_{10}$  minskning i replikon-RNA. Långvarig exponering resulterade i en 2-log minskning i RNA-nivåer vid dag 15. I en genotyp 1a-replikon var  $IC_{50}$ - och  $IC_{90}$ -värden för boceprevir 900 nM respektive 1 400 nM.

Utvärdering av olika kombinationer av boceprevir och interferon alfa-2b som resulterade i 90% suppression av RNA-replikon visade additiv effekt, inga tecken på synergieffekter eller antagonism upptäcktes.

### Resistens

Aktiviteten av boceprevir mot HCV genotyp 1a replikon minskade (2 till 6 gånger) av följande aminosyrasubstitutioner i NS3-proteasdomänen: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K och V158I. En större än 10 gångers minskning av känsligheten för boceprevir var förenade med aminosyrasubstitutionerna R155T and A156S. De enskilda substitutionerna V55I och D168N minskade inte känsligheten för boceprevir. Följande dubbla aminosyrasubstitutioner var förenade med mer än 10 gångers minskad känslighet för boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N och V36M+R155K.

Aktiviteten av boceprevir mot HCV genotyp 1b replikon minskade (2 till 8 gånger) av följande aminosyrasubstitutioner i NS3-proteasdomänen: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M och M175L. En större än 10 gångers minskning av känsligheten för boceprevir var förenade med aminosyrasubstitutionerna A156S/T/V, V170A, R155W+A156G och V36M+R155K. Den enskilda substitutionen D168V minskade inte känsligheten för boceprevir.

I en poolad analys av försökspersoner som tidigare var obehandlade och försökspersoner som inte svarat på tidigare behandling och som fick fyra veckors peginterferon alfa-2b och ribavirin följt av boceprevir 800 mg tre gånger dagligen i kombination med peginterferon alfa-2b och ribavirin i två fas III-studier, upptäcktes RAV efter baseline hos 15% av alla försökspersoner. Hos försökspersoner behandlade med boceprevir, som inte uppnådde bestående virologiskt svar (SVR) för vilka prover analyserades, upptäcktes 53% RAV efter baseline.

De vanligaste (>25% av försökspersonerna) upptäckta RAV efter baseline hos dessa försökspersoner var aminosyrasubstitutionerna V36M (61%) and R155K (68%) hos försökspersoner infekterade med genotyp 1-virus och T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) och V170A (32%) hos försökspersoner infekterade med genotyp 1b-virus.

Hos försökspersoner som behandlats med boceprevir, var interferonkänslighet (enligt definition  $\geq 1\text{-log}_{10}$  minskning i virusmängd vid behandlingsvecka 4) associerad med detektion av färre RAV, där 6% av dessa försökspersoner hade RAV jämfört med 41% hos försökspersonerna med  $< 1\text{-log}_{10}$  minskning i virusmängd vid behandlingsvecka 4 (låg interferonkänslighet).

Hos försökspersoner som behandlats med boceprevir som inte uppnådde SVR och för vilka prover efter baseline analyserats för RAV, var interferonkänslighet associerad med detektion av färre RAV, där 31% av dessa försökspersoner hade RAV efter baseline jämfört med 69% av försökspersoner med  $< 1\text{-log}_{10}$  minskning i virusmängd vid behandlingsvecka 4.

RAV upptäcktes genom populationsekvensering hos 8% av patienter vid baseline. Generellt föreföll förekomsten av RAV vid baseline inte ha något betydande samband med behandlingsrespons hos försökspersoner som fått en kombination av boceprevir med peginterferon alfa-2b och ribavirin.

Bland patienter som var svagt interferonkänsliga med peginterferon alfa-2b/ribavirin under den 4 veckor inledande perioden, föreföll emellertid effekten av boceprevir vara reducerad hos dem som hade varianterna V36M, T54S, V55A eller R155K påvisade vid baseline. Försökspersoner med dessa

varianter vid baseline och reducerad respons för peginterferon alfa-2b/ribavirin representerade ungefär 1% av det totala antalet försökspersoner som behandlades med boceprevir.

Uppföljningsanalys av försökspersoner, som behandlats med boceprevir, som inte uppnådde SVR visade att populationen av vildtypsvirus ökade och att majoriteten av boceprevirresistenta varianter blev ej-påvisbara med tiden efter att behandlingen med boceprevir avslutats. Av 314 behandlingsnaiva och tidigare behandlade försökspersoner som inte uppnådde SVR i fas 2/3-studier (P03523, P03659, P05216 och P05101) hos vilka boceprevirresistenta varianter hade uppstått under behandling, hade 73% (228/314) av försökspersonerna inte längre några påvisbara RAV vid de lokus som associeras med boceprevirresistens, genom populationssekvensering inom 3 år efter avslutad behandling. Bland varianterna var 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 och 95% av R155K+V36M ej-påvisbara vid populationssekvensering. Mediantiden för samtliga RAV att bli ej-påvisbara var 1,11 år.

Av de 314 försökspersonerna var 230 infekterade med genotyp 1a HCV och 84 var infekterade med genotyp 1b HCV. Sjuettio procent (70%) (162/230) av de försökspersoner med genotyp 1a hade inte längre påvisbara RAV vid de lokus som associeras med boceprevirresistens, genom populationssekvensering. Mediantiden för samtliga RAV att bli ej-påvisbara var 1,17 år för genotyp 1a. Mediantiderna för de mest relevanta boceprevirresistenta varianterna observerade hos försökspersoner med genotyp 1a (>10%) att bli ej-påvisbara var enligt följande: R155K+V36M, 0,69 år; V36M, 0,89 år; R155K+T54S, 1,05 år; R155K, 1,08 år och T54S, 1,14 år. Som jämförelse hade 79% (66/84) av försökspersonerna med genotyp 1b inte längre några RAV som var påvisbara vid de lokus som associeras med boceprevirresistens, genom populationssekvensering. Mediantiden för samtliga RAV att bli ej-påvisbara var 1,04 år för genotyp 1b. Mediantiderna för de mest relevanta boceprevirresistenta varianterna observerade hos försökspersoner med genotyp 1b (>10%) att bli ej-påvisbara var enligt följande: I/V170A, 0,46 år; T54A, 0,47 år; V55A, 0,83 år; A156S, 0,89 år och T54S, 1,11 år.

## Effekt

Effekten av Victrelis som behandling av kronisk hepatit C-infektion genotyp 1 utvärderades i kliniska fas III-studier hos cirka 1 500 vuxna försökspersoner som tidigare var obehandlade (SPRINT-2) eller som inte svarat på tidigare behandling (RESPOND-2). I båda studierna ökade det bestående virologiska svaret (SVR) signifikant vid tillägget av Victrelis till den aktuella standardbehandlingen (peginterferon alfa och ribavirin) i jämförelse med aktuell standardbehandling enbart. Det bör noteras att retrospektiva analyser som överbrygger data mellan de båda pivotala studierna har lett fram till en rekommenderad dosering som skiljer sig från den behandlingsregim som studerats i vissa subgrupper av patienter.

## Försökspersoner som är tidigare obehandlade

SPRINT-2 (P05216) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde två behandlingsregimer av Victrelis 800 mg peroralt tre gånger dagligen i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka subkutant och viktbaserad dosering med ribavirin (600-1 400 mg/dag peroralt delat två gånger dagligen)] med enbart PR för vuxna försökspersoner som hade kronisk hepatit C HCV-genotyp 1-infektion med påvisbara nivåer av HCV-RNA och som inte tidigare behandlats med interferon alfa. Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 1:1:1 i två kohorter (kohort 1 N=938/icke-svarta och kohort 2/svarta N=159) och stratifierades efter HCV-genotyp (1a eller 1b) och HCV-RNA virusmängd (≤400 000 IE/ml jämfört med >400 000 IE/ml) till en av de följande tre behandlingsgrupperna:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 48 veckor (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 veckor följt av Victrelis 800 mg tre gånger dagligen + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 24 veckor. Försökspersonerna fick sedan fortsätta med olika behandlingsregimer baserade på behandlingsvecka 8 responsstyrd behandling (Victrelis-RGT). Alla försökspersoner i denna behandlingsgrupp begränsades till 24 veckors behandling med Victrelis.

- Försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 8 (tidiga responders) och som också var negativa fram till behandlingsvecka 24 avbröt behandlingen och inledde uppföljning vid behandlingsvecka 28.
- Försökspersoner med påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 8 eller vid en senare behandlingsvecka men som senare var negativa vid behandlingsvecka 24 (sena responders) ändrades blindat till placebo vid behandlingsvecka 28 och fortsatte behandlingen med peginterferon alfa-2b + ribavirin i ytterligare 20 veckor, till en total behandlingstid på 48 veckor.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 veckor följt av Victrelis 800 mg tre gånger dagligen + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 44 veckor (Victrelis-PR48).

Alla försökspersoner med påvisbart HCV-RNA i plasma vid behandlingsvecka 24 fick avsluta behandlingen. Bestående virologiskt svar (SVR) på behandling definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> HCV-RNA i plasma vid uppföljning behandlingsvecka 24.

Tillägget av Victrelis till peginterferon alfa-2b och ribavirin ökade signifikant SVR-frekvenserna jämfört med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin i den kombinerade kohorten (63% till 66% för behandlingsgrupper som fick Victrelis jämfört med 38% för PR48 kontrollgrupp) för randomiserade försökspersoner som fick minst en dos av studieläkemedlet (Full-analysis-Set population) och minskade behandlingstiden till 28 veckor för tidiga responders (se tabell 4). En sekundär analys av försökspersoner som fick minst en dos av Victrelis eller placebo efter fyra veckors inledande behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin (Modified-Intent-to-Treat population) visade SVR-frekvens i den kombinerade kohorten på 67% till 68% för behandlingsgrupperna som fick Victrelis jämfört med 40% för PR48 kontrollgrupp.

---

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman analys med detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

Tabell 4.

Bestående virologiskt svar (SVR)<sup>‡</sup>, vid avslutad behandling (EOT) och relapsfrekvens<sup>†</sup> hos tidigare obehandlade patienter

Studiekohort	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
<b>Alla försökspersoner</b>	n=368	n=366	n=363
<b>SVR<sup>‡</sup> % (n/N)</b> 95% CI	63 (233/368) (58,4, 68,2)	66 (242/366) (61,3, 71,0)	38 (137/363) (32,8, 42,7)
EOT (ej påvisbart HCV-RNA) % (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66,3, 75,6)	76 (277/366) (71,3, 80,1)	53 (191/363) (47,5, 57,8)
Relaps <sup>†</sup> % (n/N) 95% CI	9 (24/257) (5,8, 12,9)	9 (24/265) (5,6, 12,5)	22 (39/176) (16,0, 28,3)

\* Full Analysis Set (FAS) bestod av samtliga randomiserade försökspersoner (N = 1 097) som fick minst en dos av något studieläkemedel (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Medelåldern bland de försökspersoner som randomiserades var 49,1 år. Försökspersonernas etniska tillhörighet var fördelad enligt följande: 82% vita, 14% svarta, 2% asiater, 1% blandade, 1% amerikanska indianer eller infödda från Alaska. Fördelningen enligt kön var 60% män och 40% kvinnor.

† Relapsfrekvens utgjordes av andelen försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT) och påvisbart HCV-RNA vid slutet av uppföljning (EOF) bland försökspersoner som var ej påvisbara vid EOT och inte saknade data vid EOF.

‡ SVR: definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> plasma HCV-RNA vid uppföljningsvecka 24. Om andra HCV-RNA-värden fanns tillgängliga efter uppföljningsvecka 24 användes det senast tillgängliga värdet i perioden efter uppföljningsvecka 24. Om inga sådana värden fanns vid och efter uppföljningsvecka 24 användes uppföljningsvecka 12-värdet. SVR-frekvenser (med metod "saknas = behandlingssvikt") var nästan identiska med de i tabellen: 37% för kontroll, 62% för Victrelis-RGT, 65% för Victrelis-PR48.

§ Antalet försökspersoner med cirros är begränsat (där 40 försökspersoner behandlades med Victrelis av de totalt 53 försökspersonerna).

Interferonkänsligheten (enligt definition  $\geq 1\text{-log}_{10}$  minskning av virusmängd vid behandlingsvecka 4) var prediktiv för SVR. Försökspersoner som visade interferonkänslighet vid behandlingsvecka 4, uppnådde SVR-frekvenser på 79-81% med kombination av Victrelis med peginterferon alfa-2b och ribavirin, jämfört med 51% hos försökspersoner som fick standardbehandling. Hos försökspersoner med  $< 1\text{-log}_{10}$  minskning av virusmängd behandlingsvecka 4 (svag interferonkänslighet), resulterade behandling med en kombination av Victrelis med peginterferon alfa-2b och ribavirin i SVR-frekvenser på 28-38%, jämfört med 4% hos försökspersoner som fick standardbehandling.

#### Bestående virologiskt svar (SVR) hos patienter med liknande behandling fram till behandlingsvecka 28

Tabell 5 visar bestående virologiskt svar per behandlingsgrupp hos tidigare obehandlade försökspersoner som var tidiga responders och sena responders och som fick liknande behandling fram till behandlingsvecka 28. Femtiosju procent (208/368) av försökspersoner i behandlingsgruppen Victrelis-RGT och 56% (204/366) av försökspersoner i behandlingsgruppen Victrelis-PR48 hade ej påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 8 jämfört med 17% (60/363) av försökspersoner i behandlingsgruppen PR.

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman-analys med en detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

Tabell 5.

Bestående virologiskt svar (SVR), vid avslutad behandling (EOT) och relaps hos tidigare obehandlade patienter (tidiga och sena responders)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktskattning av differensen (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
<b>Tidiga Responders (N=323)</b>			
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)	-
Relaps%, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
<b>Sena responders (N=141)</b>			
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)	-
Relaps%, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Som ett konservativt mått med hänsyn till begränsningarna av data, rekommenderas att behandlingstiden med trippelbehandling förlängs till 32 veckor, jämfört med den undersökta längden på 24 veckors trippelbehandlingen, till en total behandlingstid på 48 veckor hos behandlingsnaiva patienter – sena responders.

#### Patienter med samtidig hiv-infektion

P05411 var en fas II, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde Victrelis 800 mg peroralt tre gånger dagligen i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka subkutant och viktbaserad dosering med ribavirin (600-1 400 mg/dag peroralt)] med enbart PR hos försökspersoner med samtidig hiv och HCV genotyp 1-infektion vilka var tidigare obehandlade för kronisk HCV-infektion. Försökspersonerna behandlades med PR i 4 veckor följt av 44 veckor med Victrelis eller placebo med PR. Försökspersonerna stod på en antiretroviral behandlingsregim med stabil hiv-sjukdom (hiv-1 virusmängd <50 kopior/ml och CD4-tal ≥200 celler/µl). Majoriteten av försökspersonerna (87%; 85/98) behandlades med en hiv proteashämmare (PI) bostrad med ritonavir i kombination med hiv-nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTIs). Den vanligaste hiv PI som användes var atazanavir följt av lopinavir och darunavir. Försökspersonerna randomiserades i förhållande 2:1 och stratifierades baserat på cirros/fibros och baseline HCV-RNA (<800 000 IE/ml mot ≥800 000 IE/ml).

SVR-frekvenserna var 62,5% (40/64) hos försökspersonerna som behandlades med Victrelis i kombination med PR och 29,4% (10/34) hos försökspersonerna som behandlades med enbart PR (se tabell 6).

Hos det begränsade antal försökspersoner med samtidig infektion som inte uppnådde SVR och för vilka populationsekvensering utfördes var prevalensen av RAV efter baseline högre än den hos försökspersoner med enbart HCV-infektion i SPRINT-2 studien.

Tabell 6.

Bestående virologiskt svar (SVR)\*, vid avslutad behandling (EOT) och HCV-relapsfrekvens<sup>†</sup> hos tidigare obehandlade försökspersoner med samtidig hiv-infektion

	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>PR48</b>
<b>SVR<sup>‡</sup> % (n/N)</b>	62,5% (40/64)	29,4% (10/34)
<b>EOT % (n/N)</b>	65,6% (42/64)	29,4% (10/34)
<b>Relaps % (n/N)</b>	4,8% (2/42)	10% (1/10)

\* Full Analysis Set (FAS) bestod av samtliga randomiserade försökspersoner (N=98) som fick minst en dos av något studieläkemedel (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Medelåldern bland de försökspersoner som randomiserades var 43,6 år. Försökspersonernas etniska tillhörighet var fördelad enligt följande: 82% vita, 18% icke-vita, 14% svarta, 3% asiater och 1% blandade. Fördelning av försökspersoner enligt kön var 69% män och 31% kvinnor. Studien inkluderade 5 försökspersoner med cirros varav 4 var i Victrelis-gruppen.

<sup>†</sup> HCV-relapsfrekvens utgjordes av andelen försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT) och påvisbart HCV-RNA vid slutet av uppföljning (EOF) bland försökspersoner som var ej påvisbara vid EOT och inte saknade data vid EOF.

<sup>‡</sup> SVR: definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> plasma HCV-RNA vid uppföljningsvecka 24. Det senast tillgängliga värdet under perioden vid och efter uppföljningsvecka 24. Om inget sådant värde finns förs uppföljningsvecka 12-värdet framåt.

Patienter som inte svarat på tidigare behandling: tidigare partiella responders och relapsers vid behandling med interferon och ribavirin

RESPOND-2 (P05101) var en randomiserad dubbel-blind studie med parallella grupper, som jämförde två behandlingsregimer med Victrelis 800 mg peroralt tre gånger dagligen i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka subkutant och viktbaserad ribavirin (600-1 400 mg två gånger dagligen) peroralt fördelat två gånger dagligen] jämfört med PR enbart, hos vuxna försökspersoner med kronisk hepatit C HCV genotyp 1-infektion och med påvisad interferonkänslighet (enligt historisk definition genom en sänkning av HCV-RNA virusmängd  $\geq 2 \log_{10}$  vid behandlingsvecka 12 eller ej påvisbart HCV-RNA vid slutet av tidigare behandling med efterföljande påvisbart HCV-RNA i plasma) och som inte svarat på tidigare behandling med peginterferon alfa och ribavirin. Tidigare null responders (som enligt tidigare definition har en sänkning av HCV-RNA-virusmängd  $< 2 \log_{10}$  vid behandlingsvecka 12 vid tidigare behandling) exkluderades. Försökspersoner randomiserades i förhållande 1:2:2 och stratifierades baserat på respons på deras tidigare kvalificerande behandlingsregim (relapsers mot partiella responders) och HCV-subtyper (1a mot 1b) till en av följande behandlingsgrupper:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 48 veckor (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 veckor följt av Victrelis 800 mg tre gånger dagligen + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 32 veckor. Försökspersonerna fick sedan fortsätta med olika behandlingsregimer baserade på behandlingsvecka 8 responsstyrd behandling (Victrelis-RGT). Alla försökspersoner i denna behandlingsgrupp begränsades till 32 veckors behandling med Victrelis.
  - Försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 8 (tidiga responders) och behandlingsvecka 12 avslutade behandlingen vid besöket behandlingsvecka 36.
  - Försökspersoner med påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 8 men senare ej påvisbart vid behandlingsvecka 12 (sena responders) ändrades blindat till placebo vid besök behandlingsvecka 36 och fortsatt behandling med peginterferon alfa-2b + ribavirin i ytterligare 12 veckor, till en total behandlingstid på 48 veckor.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 veckor följt av Victrelis 800 mg tre gånger dagligen + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 44 veckor (Victrelis-PR48).

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman-analys med en detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

Alla försökspersoner med påvisbart HCV-RNA i plasma vid behandlingsvecka 12 fick avsluta behandlingen. Bestående virologiskt svar (SVR) på behandling definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> plasma HCV-RNA vid uppföljningsvecka 24.

Tillägget av Victrelis till behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin ökade signifikant SVR-frekvenserna jämfört med behandling med enbart peginterferon alfa-2b och ribavirin (59% till 66% för behandlingsgrupperna som fick Victrelis jämfört med 21% PR48 kontrollgrupp) för randomiserade försökspersoner som fått minst en dos av studieläkemedlet (Full-analysis-Set population) och minskade behandlingstiden till 36 veckor för många med tidigare behandlingssvikt (se tabell 7). En sekundär analys av de försökspersoner som fick minst en dos av Victrelis eller placebo efter fyra veckors inledande behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin (Modified-Intent-to-Treat population) visade SVR-frekvenser på 61% till 67% för behandlingsgrupper som fick Victrelis jämfört med 22% för PR48 kontrollgrupp.

Att uppnå SVR var associerat med försökspersonens respons på behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin, oavsett om det definierades som klassificering av tidigare behandlingssvar eller som en minskning av HCV-RNA vid behandlingsvecka 4 (se tabell 7). Behandlingssvaret vid vecka 4 var en starkare prediktor för SVR jämfört med tidigare behandlingssvar och gav möjlighet att fastställa försökspersonens interferonkänslighet för behandling.

Tabell 7.

Bestående virologiskt svar (SVR)<sup>\*</sup>, vid avslutad behandling (EOT) och relapsfrekvens<sup>\*\*</sup> hos patienter som inte tidigare svarat på behandling

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)	
<b>Alla försökspersoner</b>		SVR <sup>††</sup> % (n/N) 95% CI	59 (95/162) (51,5, 66,2)	66 (107/161) (59,2, 73,8)	21 (17/80) (12,3, 30,2)
		EOT%, (n/N) 95% CI	70 (114/162) (63,3, 77,4)	77 (124/161) (70,5, 83,5)	31 (25/80) (21,1, 41,4)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N) 95% CI	15 (17/111) (8,6, 22,0)	12 (14/121) (5,9, 17,3)	32 (8/25) (17,3, 50,3)
<b>Respons från tidigare behandling</b>	<b>Tidigare partiella responders<sup>***</sup></b>	SVR <sup>††</sup> %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT%, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Tidigare relapsers<sup>†</sup></b>	SVR <sup>††</sup> %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT% (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman-analys med en detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

			<b>Victrelis- RGT (N=162)</b>	<b>Victrelis- PR48 (N=161)</b>	<b>PR48 (N=80)</b>
<b>Svar under inledande period<sup>‡</sup> (minskad virusmängd)</b>	<b>&lt;1-log<sub>10</sub> minskning</b>	SVR <sup>‡‡</sup> %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT%, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	<b>≥1-log<sub>10</sub> minskning</b>	SVR <sup>‡‡</sup> %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT%, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Relaps <sup>**</sup> %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

\*Full Analysis Set (FAS) bestod av samtliga randomiserade försökspersoner (N=403) som fick minst en dos av något studieläkemedel (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Medelåldern bland de försökspersoner som randomiserades var 52,7 år. Försökspersonernas etniska tillhörighet var fördelad enligt följande: 85% vita, 12% svarta, 1% asiater, <1% av blandade, <1% infödda Hawaiiabor eller infödda från andra Stillahavsöar. Fördelning enligt kön var 67% män och 33% kvinnor.

\*\*Relapsfrekvens utgjordes av andelen försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT) och påvisbart HCV-RNA vid slutet av uppföljning (EOF) bland försökspersoner som var ej påvisbara vid EOT och inte saknade data vid EOF.

\*\*\*Tidigare partiell responder = försöksperson som inte lyckades uppnå SVR efter minst 12 veckors tidigare behandling med peginterferon alfa och ribavirin, men som visade en  $\geq 2 \log_{10}$  minskning av HCV-RNA vid behandlingsvecka 12 och hade påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT).

†Tidigare relapser = försöksperson som inte lyckades uppnå SVR efter minst 12 veckors tidigare behandling med peginterferon alfa och ribavirin, men som hade ej påvisbart HCV-RNA vid slutet av behandlingen.

‡Elva personer saknade bedömning (HCV-RNA) vid behandlingsvecka 4 och ingick inte i svarsresultatet för inledande behandling.

‡‡SVR: definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> plasma HCV-RNA vid uppföljningsvecka 24. Om andra HCV-RNA-värden fanns tillgängliga efter uppföljningsvecka 24 användes det senast tillgängliga värdet i perioden efter uppföljningsvecka 24. Om inga sådana värden fanns vid och efter uppföljningsvecka 24 användes uppföljningsvecka 12-värdet. SVR-frekvenser (med metod "saknas = behandlingssvikt") var 17/80 [21,3%] för PR48, 94/162 [58,0%] för Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] för Victrelis-PR48.

§ Antalet försökspersoner med cirros är begränsat (där 39 försökspersoner behandlades med Victrelis av de totalt 49 försökspersonerna).

### Bestående virologiskt svar (SVR) hos patienter med liknande behandling upp till behandlingsvecka 36

Tabell 8 visar bestående virologiskt svar per behandlingsgrupp hos patienter som inte hade svarat på tidigare behandling och som var tidiga responders och sena responders och som fick liknande behandling upp till behandlingsvecka 36.

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman-analys med en detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.



Tabell 8.

Bestående virologiskt svar (SVR), vid avslutad behandling (EOT) och relaps hos tidigare patienter som inte har svarat på tidigare behandling (tidiga och sena responders)

	<b>Victrelis-RGT</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Punktskattning av differensen (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]</b>
<b>Tidiga responders (N=144)</b>			
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)	-
Relaps%, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
<b>Sena responders (N=75)</b>			
SVR%, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7, 26,7]
EOT%, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relaps%, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Som en konservativ åtgärd med tanke på begränsade data rekommenderas att den totala behandlingstiden hos behandlingserfarna patienter tidiga responders förlängs till 48 veckor, jämfört med den testade 36 veckors totala behandlingstiden (testad RGT), med en 12 veckors konsolideringsfas med peginterferon och ribavirin efter avslutad trippelbehandling vid vecka 36.

En studie med peginterferon alfa-2a hos behandlingserfarna patienter gav ett överensstämmande resultat jämfört med studien P05101 (se avsnitt 4.4).

Patienter som inte svarat på tidigare behandling: tidigare null responders, partiella responders och relapsers vid behandling med interferon och ribavirin

PROVIDE (P05514) var en öppen, enkelarmsstudie med Victrelis 800 mg peroralt tre gånger dagligen i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka subkutant och viktbaserad ribavirin (600 – 1 400 mg två gånger dagligen) peroralt fördelat två gånger dagligen] hos vuxna försökspersoner med kronisk hepatit C (HCV) genotyp 1-infektion, som i föregående fas 2- och fas 3-studier av kombinationsbehandling med Victrelis, inte uppnådde SVR då de var i PR-kontrollarmarna. Försökspersoner som inkluderades i PROVIDE-studien inom 2 veckor efter den sista dosen av PR i ursprungsstudien fick Victrelis 800 mg tre gånger dagligen + PR i 44 veckor. Försökspersoner som inte kunde inkluderas i denna studie inom 2 veckor fick PR i 4 veckor följt av Victrelis 800 mg tre gånger dagligen + PR i 44 veckor.

Försökspersonerna inkluderade 62% (104/168) genotyp 1a och 38% (63/168) genotyp 1b. Tio procent av försökspersonerna (17/168) var cirrotiska, inkluderande 3 (6%) tidigare null responders, 2 (7%) tidigare relapsers och 12 (14%) tidigare partiella responders.

SVR-frekvenserna hos försökspersoner som fick minst en dos av något av studieläkemedlen (Intent-to-Treat-population) visas i Tabell 9. SVR-frekvenserna hos de som fick minst en dos av Victrelis (dvs exkluderande patienter som avbröt studien under den inledande behandlingen med PR) är 41% för null responders, 67% för partiella responders och 96% för relapsers.

Tabell 9.

Bestående virologiskt svar (SVR)\*, vid avslutad behandling (EOT) och relapsfrekvens\*\* hos försökspersoner som inte tidigare svarat på behandling

	Null responders*** i ursprungsstudien (52)	Partiella responders**** i ursprungsstudien (85)	Relapsers† i ursprungsstudien (29)	Alla (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)
Relaps** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

\*Intent-to-Treat-populationen (ITT) bestod av alla försökspersoner (N=168) som fick minst en dos av något studieläkemedel (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Försökspersonernas etniska tillhörighet var fördelad enligt följande: 84% vita, 13% svarta, 2% asiater och 1% övriga.

Försökspersonernas fördelning enligt kön var 67% män och 33% kvinnor.

\*\*Relapsfrekvens utgjordes av andelen försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT) och påvisbart HCV-RNA vid slutet av uppföljning (EOF) bland försökspersoner som var ej påvisbara vid EOT och inte saknade data vid EOF.

\*\*\*Null responder: försöksperson som hade mindre än en 2-log<sub>10</sub> minskning av HCV-RNA vid behandlingsvecka 12 med peginterferon alfa-2b och ribavirin.

\*\*\*\*Partiell responder: försöksperson som inte lyckades uppnå SVR efter minst 12 veckors tidigare behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin, men som visade en ≥2 log<sub>10</sub> minskning av HCV-RNA vid behandlingsvecka 12 och hade påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT).

†Relapser: försöksperson som inte lyckades uppnå SVR efter minst 12 veckors tidigare behandling med peginterferon alfa-2b och ribavirin, men som hade ej påvisbart HCV-RNA vid slutet av behandlingen.

§SVR: definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> plasma HCV-RNA vid uppföljningsvecka 24. Om andra HCV-RNA värden fanns tillgängliga efter uppföljningsvecka 24 användes det senast tillgängliga värdet i perioden efter uppföljningsvecka 24. Om inga sådana värden fanns vid och efter uppföljningsvecka 24 användes uppföljningsvecka 12-värdet.

#### Långtidseffektdata

En 3-års uppföljningsstudie på försökspersoner som uppnådde SVR med en behandling baserad på Victrelis visade att >99% (693/696) av patienterna bibehöll SVR (ingen relaps) under den tillgängliga uppföljningsperioden (medianduration: 3,4 år).

#### Explorativ farmakogenomisk analys av IL28B i fas III-studier på Victrelis

En genetisk variant nära genen som kodar interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, ett C till T byte) är en stark prediktor för svar på peginterferon alfa-2b/ribavirin. *IL28B* rs12979860 var genotypad hos 653 av 1 048 (62%) försökspersoner i SPRINT-2 (tidigare obehandlade) och 259 av 394 (66%) försökspersoner i RESPOND-2 (tidigare behandlingssvikt) [se avsnitt 5.1 för beskrivningar av de kliniska prövningarna]. Resultaten av denna retrospektiva subgruppsanalys bör bedömas med försiktighet på grund av det lilla urvalet och eventuella skillnader i substudiepopulationen i förhållande till totala studiepopulationen.

Graden av mervärde av Victrelis i tillägg till dubbelbehandlingen hos C/C-patienter beror på sannolikheten för att uppnå SVR med enbart dubbelbehandlingen. Hos C/C-patienter som fått

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman-analys med en detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

trippelbehandling hade 89% av behandlingsnaiva ej påvisbart HCV-RNA vid behandlingsvecka 8 och var lämpliga för kortare behandling jämfört med 52% av behandlingsnaiva icke-C/C.

Tabell 10.

Frekvenser för bestående virologiskt svar (SVR-frekvenser) fördelat på *IL28B* rs12979860-genotyp

Klinisk studie	<i>IL28B</i> <i>rs12979860</i> Genotyp	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (tidigare obehandlade försökspersoner)	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 (försökspersoner som inte svarat på tidigare 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)

\*Se avsnitt 5.1, beskrivningar av kliniska prövningar för varje behandlingsgrupp.

För närvarande undersöks huruvida tidig viral respons vid behandling och/eller *IL28B*-genotyp på ett tillförlitligt sätt skulle kunna identifiera de patienter som sannolikt inte uppnår signifikant fördel av boceprevir (högre SVR-frekvens eller kort behandlingstid) i tillägg till dubbelbehandling.

Användning av dosreduktion av ribavirin kontra användning av erytropoietin vid behandling av anemi hos tidigare obehandlade försökspersoner

En randomiserad, öppen, parallellarmsstudie (P06086) genomfördes för att jämföra två strategier för behandlingen av anemi (användning av erytropoietin kontra dosreduktion av ribavirin) hos 687 försökspersoner, inkluderande 60 cirrotiska patienter, med tidigare obehandlad CHC genotyp 1-infektion som blev anemiska under behandling med Victrelis 800 mg peroralt tre gånger dagligen i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vecka subkutant och viktbaserad dosering med ribavirin (600 – 1 400 mg två gånger dagligen) peroralt fördelat två gånger dagligen].

Om serumhemoglobinkoncentrationerna fortsatte att minska till ≤8,5 g/dl kunde försökspersonerna behandlas med ytterligare interventioner mot anemi, inkluderande användning av erytropoietin eller dosreduktion av ribavirin.

SVR-frekvenserna hos försökspersoner randomiserade till dosreduktion av ribavirin och de som randomiserades till att få erytropoietin var jämförbara.

Tabell 11

Bestående virologiskt svar (SVR)\* och relapsfrekvens† vid användning av dosreduktion av ribavirin kontra erythropoietin för behandling av anemi hos tidigare obehandlade försökspersoner

	Försökspersoner randomiserade till dosreduktion av ribavirin (N=249)	Försökspersoner randomiserade till att få erythropoietin (N=251)
SVR‡ % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Relaps % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

\*Full Analysis Set (FAS) bestod av samtliga försökspersoner som blev anemiska (serumhemoglobin ungefär  $\leq 10$  g/dl under behandlingsperioden) och som randomiserades till att använda antingen dosreduktion av ribavirin eller erythropoietin (N=500). Medelåldern bland de försökspersoner som randomiserades var 49 år. Försökspersonernas etniska tillhörighet var fördelad enligt följande: 77% vita, 19% svarta och 4% övriga. Fördelning enligt kön var 37% män och 63% kvinnor.

†Relapsfrekvens utgjordes av andelen försökspersoner med ej påvisbart HCV-RNA vid avslutad behandling (EOT) och påvisbart HCV-RNA vid slutet av uppföljning (EOF) bland försökspersoner som var ej påvisbara vid EOT och inte saknade data vid EOF.

‡SVR: definierades som ej påvisbart<sup>1</sup> plasma HCV-RNA vid uppföljningsvecka 24. Om andra HCV-RNA-värden fanns tillgängliga efter uppföljningsvecka 24 användes det senast tillgängliga värdet i perioden efter uppföljningsvecka 24. Om inga sådana värden fanns vid och efter uppföljningsvecka 24 användes uppföljningsvecka 12-värdet. SVR-frekvenser (med metod "saknas = behandlingssvikt") var likvärdiga med de i tabellen: 69,9% (174/249) för försökspersoner randomiserade till dosreduktion av ribavirin; 68,5% (172/251) för försökspersoner randomiserade till att få erythropoietin.

Det var 77 försökspersoner som fick  $\geq 5$  steg dosreduktion av ribavirin för behandlingen av anemi. För de flesta av dessa försökspersoner (n=54) var den lägsta dosen som erhöles under minst 14 dagar  $\geq 600$  mg/dag. Ett begränsat antal försökspersoner (n=12) fick  $\leq 200$  mg/dag av ribavirin under minst 14 dagar.

Frekvensen av avslutad behandling med anledning av anemi var 2% (5/249) hos försökspersoner randomiserade till dosreduktion av ribavirin och 2% (6/251) hos försökspersoner randomiserade till att få erythropoietin. Transfusionsfrekvensen var 4% (10/249) hos försökspersoner randomiserade till dosreduktion av ribavirin och 2% (5/251) hos försökspersoner randomiserade till att få erythropoietin.

Användningen av erytropoesstimulerande medel var associerad med en ökad risk för tromboemboliska händelser inkluderande lungemboli, akut hjärtinfarkt, cerebrovaskulär händelse och djup ventrombos.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultaten för Victrelis i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kronisk viral hepatit C (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Boceprevir absorberades efter peroral administrering med ett medianvärde för  $T_{max}$  på 2 timmar. Steady-state AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  ökade i mindre grad än vid dos-proportionalitet och det fanns en väsentlig överlappning i enskilda exponeringar vid doserna 800 mg och 1 200 mg, vilket tyder på minskad absorption vid högre doser. Ackumuleringen är minimal och farmakokinetiskt steady-state nås efter cirka 1 dag med dosering tre gånger dagligen.

<sup>1</sup> I kliniska prövningar mättes HCV-RNA i plasma med en Roche COBAS Taqman-analys med en detektionsgräns på 9,3 IE/ml och en kvantifieringsgräns på 25 IE/ml.

Hos friska försökspersoner som fick enbart 800 mg tre gånger dagligen, karaktäriserades läkemedelsexponeringen av boceprevir av AUC( $\tau$ ) på 6 147 ng.hr/ml, C<sub>max</sub> på 1 913 ng/ml och C<sub>min</sub> på 90 ng/ml. Farmakokinetiska resultat var likvärdiga hos friska försökspersoner och HCV-infekterade försökspersoner.

Den absoluta biotillgängligheten för Victrelis har inte studerats.

#### Effekt av föda på peroral absorption

Victrelis bör administreras med föda. Exponeringen av boceprevir ökade med upp till 60% vid dosering 800 mg tre gånger dagligen när det administreras med en måltid jämfört med administration vid fastande. Biotillgängligheten av boceprevir är oberoende av måltidens typ (t ex hög fetthalt jämfört med låg fetthalt) eller vid intag 5 minuter före måltid, under en måltid eller direkt efter måltid.

#### Distribution

Boceprevir har en genomsnittlig apparent distributionsvolym (Vd/F) på cirka 772 l vid steady-state. Human plasmaproteinbindning är cirka 75% efter en engångsdos av Victrelis 800 mg. Boceprevir ges som en ungefär lika blandning av två diastereomerer som snabbt interkonverterar i plasma. Vid steady-state är exponeringen av de två diastereomererna i proportion ungefär 2:1 där den dominerande diastereomeren är farmakologiskt aktiv.

#### Metabolism

*In vitro*-studier indikerar att boceprevir primärt genomgår metabolism via aldo-ketoreduktas (AKR)-medierad väg till ketonreducerade metaboliter som är inaktiva mot HCV. Efter en 800 mg peroral engångsdos av <sup>14</sup>C-boceprevir, var de vanligast förekommande cirkulerande metaboliterna en diastereomerisk blandning av ketonreducerade metaboliter med en genomsnittlig exponering ca 4 gånger större än av boceprevir. Boceprevir genomgår också, i mindre utsträckning, oxidativ metabolism medierad via CYP3A4/5.

#### Eliminering

Boceprevir elimineras med en genomsnittlig halveringstid i plasma (t<sub>1/2</sub>) på cirka 3,4 timmar. Boceprevir har en genomsnittlig total kroppsclearance (CL/F) på cirka 161 l/timme. Efter en 800 mg peroral engångsdos av <sup>14</sup>C-boceprevir, utsöndrades ca 79% och 9% av dosen i feces respektive urin, samtidigt som ca 8% och 3% av det doserade radioaktiva kolet eliminerades som boceprevir i feces och urin. Data tyder på att boceprevir elimineras primärt av levern.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

I en studie hos patienter med varierande grad av stabil kronisk nedsatt leverfunktion (milt, måttligt och kraftigt), hittades inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar, och ingen dosjustering rekommenderas. För ytterligare information om användning av Victrelis hos patienter med framskriden leversjukdom, se avsnitt 4.4.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiska parametrar observerades mellan patienter med kronisk njursjukdom (end-stage renal disease, ESRD) och friska försökspersoner. Boceprevir elimineras inte vid dialys. Ingen dosjustering krävs hos dessa patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion, oavsett grad.

##### *Kön*

Inga könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos vuxna patienter i fas III-studierna.

### *Etnisk härkomst*

Populationsfarmakokinetisk analys av Victrelis visade att etnisk härkomst inte hade någon märkbar effekt på exponeringen.

### *Ålder*

Populationsfarmakokinetisk analys av Victrelis visade att ålder inte hade någon märkbar effekt på exponeringen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I en *in vitro*-studie på Purkinje-fiber från hund förlängde boceprevir aktionspotentialens duration, med minskande förlängning vid högre hjärtfrekvens (inverse frequency dependence). Den kliniska relevansen är fortfarande osäker.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering visade boceprevir testikeldegeneration hos råtta vid systemisk exponering lägre än den hos människa vid den rekommenderade terapeutiska dosen. Detta observeras inte hos mus eller apa.

Boceprevir var inte genotoxiskt vid en serie av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inklusive bakteriell mutagenicitet, analyser med lymfocyter från humant perifert blod och mikrokärntest på mus.

Vid 2-års-karcinogenicitetsstudier observerades ingen karcinogenicitet, men hos möss fanns det en ökad incidens av hepatocellulära adenom, som inte var statistiskt signifikant, vid en systemisk exponering som var 5,7 gånger högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade terapeutiska dosen. Inga karcinom eller adenom observerades hos råtta. De hepatocellulära tumörerna anses bero på enzyminduktion och är därför inte relevanta för människa.

Material bildat från boceprevir/läkemedel visades kunna överföras till mjölk hos digivande råttor. Human exponering för boceprevir hos diande spädbarn beräknas vara mindre än 1% av dosen.

Hos råttor inducerade boceprevir reversibla effekter på fertilitet och tidig fosterutveckling hos honråttor vid en exponering på 1,2 gånger högre än den humana exponeringen vid den rekommenderade terapeutiska dosen. Minskad fertilitet observerades också hos hanråttor, troligen som en följd av testikeldegeneration (testikeldegeneration har inte observerats hos möss eller apor). Boceprevir visade sig vara i avsaknad av embryogen eller teratogen effekt hos både råtta och kanin vid maternotoxiska dosnivåer.

Data från juvenila råttor tyder på att den farmakokinetiska profilen för boceprevir kan skilja sig från den hos vuxna råttor, möjligen på grund av omognad av vissa metaboliska system. Inga data från pediatrik exponering finns tillgänglig (se avsnitt 4.2).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapsel innehåller:

Natriumlaurilsulfat  
Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Pregelatiniserad stärkelse  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje innehåller:

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

#### Röd tryckfärg innehåller:

Shellack  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Förvaring hos farmaceut

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

#### Förvaring hos patient

- Förvaras i kylskåp (2°C–8°C) fram till utgångsdatum.

ELLER

- Förvaras utanför kylskåp vid högst 30°C i upp till 3 månader. Efter denna period ska läkemedlet kasseras.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Genomskinliga polyklortrifluoretylen/PVC/aluminiumblister innehållande 4 hårda kapslar per blisterbubbla. Varje blisterbubbla är värmeförsluten med avtagbar folie och en blisterkarta är försedd med 3 blisterbubblor.

Förpackningsstorlekar: kartong med 84 hårda kapslar och multipack innehållande 336 (4 förpackningar med 84) hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 juli 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva eller använda Victrelis vid lansering får ett informationspaket för sjukvårdspersonal som innehåller följande:

- Utbildningsmaterialet för läkare
- Produktresumén (i sin helhet)
- Bipacksedeln

Utbildningsmaterialet för läkare bör innehålla följande viktiga inslag:

- Detaljerad information om risken för hematologiska rubbningar (särskilt anemi) associerade till Victrelis, bestående av faktamässig beskrivning av de hematologiska rubbningarna i termer av frekvens och tid till debut och relaterade kliniska symtom.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG MED BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Victrelis 200 mg hårda kapslar  
boceprevir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En hård kapsel innehåller 200 mg boceprevir

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipack 336 (4 förpackningar med 84) hårda kapslar  
84 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**



Läs bipacksedeln före användning.  
För oral användning  
Tryck inte genom blistret.  
Tas med föda.  
Ta 3 gånger per dag; morgon, eftermiddag och kväll.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****Förvaring på apotek**

Förvaras i kylskåp.

**Förvaring hos patient**

- Förvaras i kylskåp fram till utgångsdatum.

ELLER

- Förvaras utanför kylskåp vid högst 30°C i upp till 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/704/001 336 hårda kapslar  
EU/1/11/704/002 84 hårda kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Victrelis

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INRE KARTONG UTAN BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Victrelis 200 mg hårda kapslar  
boceprevir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER**

En hård kapsel innehåller 200 mg boceprevir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 hårda kapslar. Del av en multipack, ska inte säljas separat

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**



För oral användning  
Tryck inte genom blistret.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

- Förvaras i kylskåp fram till utgångsdatum.  
ELLER
- Förvaras utanför kylskåp vid högst 30°C i upp till 3 månader.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/704/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

victrelis

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Victrelis 200 mg hårda kapslar  
boceprevir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Victrelis 200 mg hårda kapslar

Boceprevir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Victrelis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Victrelis
3. Hur du tar Victrelis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Victrelis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Victrelis är och vad det används för**

##### **Vad Victrelis är**

Victrelis innehåller den aktiva substansen boceprevir som hjälper till att kämpa mot hepatit C-infektion genom att stoppa virusförökningen. Victrelis måste alltid användas tillsammans med två andra läkemedel. Dessa kallas peginterferon alfa och ribavirin. Victrelis får inte användas ensamt.

##### **Vad Victrelis används för**

Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin används vid kronisk hepatit C-virusinfektion (även kallad HCV-infektion) hos vuxna.

Victrelis kan användas hos vuxna som inte tidigare fått behandling vid HCV-infektion eller som tidigare använt läkemedel som kallas "interferoner" och "pegylerade interferoner".

##### **Hur Victrelis fungerar**

Victrelis hämmar förökningen av virus direkt och bidrar på detta sätt till att minska mängden hepatit C-virus i kroppen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Victrelis**

**Ta inte Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin om du:**

- är **allergisk** mot boceprevir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- är **gravid**
- har ett tillstånd som kallas "autoimmun hepatit"
- använder bepridil, pimozid, lurasidon, midazolam via munnen, triazolam via munnen, simvastatin, lovastatin, alfuzosin, silodosin, "ergotamin"-läkemedel (såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin), lumefantrin, halofantrin, quetiapin eller tyrosinkinashämmare.

Ta inte Victrelis om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Victrelis.

Påminnelse: Läs även avsnittet "Använd inte" i bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin innan du börjar ta Victrelis.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar ditt läkemedel om du:

- någonsin har haft problem med blodet såsom **anemi** (blodbrist, när du saknar tillräcklig mängd friska röda blodkroppar, vilka transporterar syre i kroppen).
- någonsin har haft problem med blodet såsom neutropeni (avsaknad av en viss typ vita blodkroppar). Neutropeni påverkar kroppens förmåga att kämpa mot infektioner
- någonsin har haft problem med blodet såsom pancytopeni (lågt antal blodplättar samt röda och vita blodkroppar)
- har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom din läkare kan vilja följa upp dig mer noggrant
- har leversvikt
- har annat **lever**problem utöver hepatit C-infektion
- har **hiv** (humant immunbristvirus) eller tidigare har haft några andra problem med ditt immunsystem
- är organtransplanterad
- har hepatit C, annan än genotyp 1
- är en patient som inte svarat på tidigare behandling med en HCV-proteashämmare
- själv har eller någon i din familj har en oregelbunden hjärtrytm, speciellt ett tillstånd som kallas "QT-förlängning"
- har lågt kalium i blodet (hypokalemi)

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Victrelis.

Vid kombinationen av Victrelis med ribavirin och peginterferon alfa har allvarliga allergiska reaktioner rapporterats. Se avsnittet "Eventuella biverkningar" för mer information.

### Undersökningar

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover. Dessa blodprover tas av flera skäl:

- så att din läkare vet om behandlingen fungerar för dig
- för att din läkare ska kunna besluta hur länge du ska behandlas med Victrelis
- för kontroll avseende biverkningar.

### Andra läkemedel och Victrelis

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

I synnerhet, ta inte Victrelis om du tar några av följande läkemedel:

- alfuzosin och silodosin - används för att behandla symtomen av en förstörd prostata
- bepridil - används vid hjärtproblem
- pimozid eller lurasidon - används vid psykiska problem
- midazolam via munnen eller triazolam via munnen - lugnande medel, när de tas via munnen
- statiner - simvastatin eller lovastatin
- "ergotamin"-läkemedel, såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin - används vid migrän och klusterhuvudvärk
- lumefantrin och halofantrin – används som läkemedel mot malaria
- quetiapin – används vid behandling av schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression
- tyrosinkinashämmare – används som läkemedel mot cancer

Ta inte Victrelis om du tar något av ovanstående läkemedel. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Victrelis.

Tala även om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- preventivmedel - drospirenon
- CYP3A4-inducerande läkemedel (såsom antibiotika – rifampicin och antiepileptika – karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
- antiarytmiska läkemedel - amiodaron, kinidin
- antibiotika – pentamidin
- vissa neuroleptika
- läkemedel mot svamp – ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- hiv-icke-nukleosida omvända transkriptashämmare – efavirenz, etravirin
- hiv-proteashämmare – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- intravenösa lugnande medel – benzodiazepiner (t ex alprazolam, midazolam, triazolam)
- immunsuppressiva läkemedel – takrolimus, sirolimus, ciklosporin
- vissa statiner – atorvastatin eller pravastatin
- metadon
- hormonell substitutionsbehandling – läkemedel baserade på östrogen
- läkemedel som används för att sänka blodtrycket – kalciumblockerare (t ex amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)
- läkemedel som används för att behandla symtomen av en förstörd prostata – doxazosin och tamsulosin
- warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister används för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

### Graviditet och amning

Graviditet ska undvikas med anledning av att Victrelis används tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan vara mycket skadligt för ett ofött barn. Därför ska du och din partner vidta **särskilda försiktighetsåtgärder** vid sexuellt umgänge om det finns möjlighet för graviditet:

- om du är en **kvinn**a i fertil ålder som tar ribavirin: måste du ha ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter avslutad behandling. Du ska använda en effektiv preventivmetod under tiden du tar ribavirin och under 4 månader efter avslutad behandling. Detta bör diskuteras med läkare.

- om du är en **man** som tar ribavirin: ha inte sex med en gravid kvinna såvida du inte **använder kondom**. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid men är i fertil ålder måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter din avslutade behandling. Du eller din partner ska använda en effektiv preventivmetod under tiden du tar ribavirin och under 7 månader efter avslutad behandling. Detta bör diskuteras med läkare.

Det är möjligt att boceprevir utsöndras i human bröstmjolk. Om du ammar kommer din läkare att råda dig att avsluta amning eller avsluta behandling med Victrelis, under tiden du ammar.

Påminnelse: Läs också avsnittet "Graviditet och amning" i bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin, innan du påbörjar behandling med Victrelis.

### Körförmåga och användning av maskiner

Victrelis påverkar inte din förmåga att köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Däremot kan kombinationsbehandling av Victrelis, peginterferon alfa och ribavirin göra att du känner dig trött, svimmar, en känsla av att det snurrar i ditt huvud, förändringar i blodtryck, förvirrad eller svårighet att se klart. Om detta händer ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

### **Victrelis innehåller laktos**

Victrelis innehåller laktos (en sockerart). Om du har fått veta av din läkare att du inte tål eller kan smälta vissa sockerarter, såsom vid total laktasbrist eller glukos- galaktosmalabsorption, tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **3. Hur du tar Victrelis**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### **Hur mycket ska du ta**

Rekommenderad dos av Victrelis är 4 kapslar tre gånger dagligen (totalt 12 kapslar per dag). Ta kapslarna på morgonen, eftermiddagen och kvällen tillsammans med en måltid eller lättare tilltugg. Användning utan mat kan allvarligt minska din chans att lyckas med behandlingen.

#### **Hur du tar detta läkemedel**

- Dra fliken bakåt för att komma åt kapseln - tryck inte kapseln genom blistret eftersom den då kan gå sönder.
- Ta detta läkemedel via munnen.
- Detta läkemedel ska tas tillsammans med måltid eller lättare tilltugg.
- Victrelis tas alltid i kombination med peginterferon alfa och ribavirin.
- Behandlingstiden för dessa läkemedel beror på behandlingsplanen och hur du svarar på behandlingen.

Påminnelse: Läs också avsnittet "Eventuella biverkningar" i bipacksedlarna för peginterferon alfa och ribavirin, innan du påbörjar behandling med Victrelis.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Victrelis**

Om du tar mer Victrelis än du borde, kontakta läkare eller åk omedelbart till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

#### **Om du har glömt att ta Victrelis**

- Om du glömmer en dos och det är mer än 2 timmar kvar till nästa dos, ta den missade dosen tillsammans med mat. Fortsätt sedan att ta dina kapslar som vanligt.
- Om det däremot är mindre än 2 timmar till nästa dos ska tas, hoppa över den missade dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har några frågor, tala med din läkare eller apotekspersonal.

#### **Om du slutar att ta Victrelis**

Sluta inte att ta Victrelis om inte din läkare sagt så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal för din behandling kanske inte fungerar.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

**Sluta ta Victrelis och uppsök läkare omedelbart om du märker av någon av följande allvarliga biverkningar - du kan behöva akut medicinsk behandling:**

- andnings- eller sväljsvårigheter, väsande/pipande andning, nässelfeber, klåda, svullnad av ansikte, ögon, läppar, tunga eller svalg - detta är tecken på en allergisk reaktion.



### **Andra biverkningar omfattar:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

**Allmänna:** huvudvärk, frossa, feber, illamående, influensaliknande symtom, yrsel, energilöshet, sömnlöshet, dålig aptit, viktminskning, andfäddhet

**Mun, näsa eller hals:** hosta, muntorrhet, lustig smak

**Hud och hår:** torr hud, klåda, utslag, håravfall eller förtunnat hår

**Leder och muskler:** onormal svaghet, smärtande, svullna leder, muskelvärk som inte orsakats av träning

**Mage och tarm:** diarré, kräkningar

**Psykisk sjukdom:** känna oro, känsla av djup nedstämdhet eller av att vara värdelös (depression), känna sig irriterad, spänd och rastlös

**Blod:** lågt antal röda blodkroppar (anemi), minskat antal röda blodkroppar - tecken på detta kan vara trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid ansträngning; lågt antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar, neutropeni), lågt antal vita blodkroppar - tecken på det kan vara fler infektioner än vanligt - inklusive feber, svår frossa, ont i halsen eller sår i munnen

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

**Allmänna:** skakningar, svimning, andningssvårigheter, törst, sömnsvårigheter, dunkande huvudvärk, allmän sjukdomskänsla, karusellyrsel

**Ögon eller öron:** torra ögon, ringningar i öronen (tinnitus), synförändringar

**Mun, näsa eller hals:** smärta i munnen, tandvärk, sväljningssmärta, näsblod, täppt näsa, förändring av luktsinnet, ömmande och upphöjda fläckar i munnen, kraftig törst med muntorrhet eller torr hud, svullnad av sköldkörteln, hals eller struphuvud, låg aktivitet i sköldkörteln, sår eller svullnad i munnen, brännande känsla på tungan, känsla av tryck eller svullnad i näsan, kinderna eller bakom ögonen - ibland med dunkande värk, feber eller täppt näsa (sinusit)

**Hud och hår:** munsår, stickningar eller domningar i huden, minskad känsel eller känsla av beröring, hudutslag, fläckvisa hudutslag, hudrodnad, röda upphöjda hudutslag ibland med varfyllda blåsor, varm, öm och röd hud ibland med feber och frossa, ökad svettning, hudsjukdom som ger tjocka fläckar av röd hud - ofta med silvergänsande fjäll

**Leder och muskler:** muskelryckningar, trötthetskänsla, muskelsvaghet, frusenhet, ryggsmärta, nacksmärta, smärta i armar eller ben

**Mage och tarm:** smärta i magen och i den övre högra delen av magen eller ryggen, en brännande känsla i magen, orolig mage, uppsvullenhet, rapningar

**Ändtarmsöppning:** gasbildning, hemorrojder, svårigheter att tömma tarmen (förstoppning)

**Urinvägar:** ökat behov av att gå på toaletten för att urinera oftare än vanligt

**Sexuella:** minskad sexlust, svårigheter att få eller behålla erektion

**Psykisk sjukdom:** humörsvängningar, känsla av upprördhet, minnesförlust, koncentrationssvårighet

**Bröstkorgen:** andningssvårigheter, obehag i bröstet, bröstsmärta, tyngdkänsla i bröstet med andningssvårigheter eller väsande/pipande andning

**Hjärta eller cirkulation:** snabba eller oregelbundna hjärtslag, högt eller lågt blodtryck

**Blod:** minskat antal blodplättar - tecken på detta kan vara blödningar eller att få blåmärken lättare än normalt, höga halter av socker (glukos) i blodet, höga triglyceridhalter i blodet, höga urinsyrahalter i blodet, en kombination av lågt antal blodplättar samt röda och vita blodkroppar (pancytopeni), en kraftig minskning av antalet neutrofiler (en typ av vita blodkroppar, agranulocytos)

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

**Allmänna:** svimningskänsla, ledinflammation (artrit), ökad blödningsbenägenhet, svullna körtlar i nacke, armhåla eller ljumske, intensivt brännande eller stickande smärta, ökad känslighet för ljus, ljud, känselintryck eller smakupplevelse av mat, diabetes

**Ögon eller öron:** röda ögon, ögonsmärta, dövhet, svårighet att höra, svullnad runt ögonlocket, ökat tårflöde, rinnande vätska från öron eller ögon, onormal känsla runt ögat, röd fläck på ögonvitan, gula ögonvitor eller gul hud

**Mun, näsa eller hals:** heshet, torrhet i hals eller på läppar, smärtande eller blödande tandkött, känsliga tänder eller tandvärk, svullnad, missfärgning, sårighet eller blåsor på tungan, svår smärta vid sväljning, bröstsmärta vid lungorna, bröstsmärta som förvärras vid ett djupt andetag, okontrollerad salivutsöndring, överaktiv sköldkörtel

**Hud och hår:** nässelfeber, öppet sår, värmekänslighet, påtagligt rött ansikte, blekt ansikte, gul hud, utslag orsakat av solljus, sår som inte läker normalt

**Fötter eller händer eller ben eller armar:** känsla av smärta, domningar, stickningar eller myrkrypningar, blodpropp i en ven, frusenhet i arm eller ben, smärtsam inflammation i leder (vanligast i foten (gikt))

**Mage och tarm:** magont i nedre delen av magen, inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)

**Urinvägar:** smärta vid urinering, sveda vid eller svårigheter att urinera, går upp flera gånger under natten för att urinera

**Ändtarm eller ändtarmsöppning:** anklåda, oförmåga att passera avföring eller missfärgad avföring, tätare tarmtömningar, blödning från ändtarmsöppningen

**Sexuella:** utebliven menstruation, kraftig eller förlängd menstruation, blödning i livmodern (dvs förlängd >7 dagar eller mycket kraftig blödning vid oregelbundna eller oftare än normala intervall, blödning som förekommer hos kvinnor i menopaus åtminstone 6 månader till 1 år efter upphörande av menstruationscykler)

**Psykisk sjukdom:** ilska, fientlig attityd eller fientligt beteende, hotfullt beteende, missbruksproblem, onormalt beteende, känsla av förvirring, självmordstankar, plötslig intensiv rädsla eller oro, känsla av att vara förföljd, svårigheter att lösa problem

**Muskler:** skelettsmärta, lokal eller utbredd smärta

**Bröstkorgen:** lunginflammation

**Hjärta eller cirkulation:** onormala eller snabba hjärtslag, hjärtsjukdom orsakat av dåligt blodflöde i hjärtat

**Blod:** låg kaliumhalt i blodet, hög kalciumhalt i blodet

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

**Allmänna:** svårighet att andas och svälja, sköldkörteltumör, infektion i blodet, svullnad eller knölar i kroppsorgan, sjukdom som leder till ökad muskelförlamning, sjukdom i hjärnan - tecken kan vara huvudvärk och feber, förlamning av del av kroppen, nackstelhet eller ljuskänslighet

**Ögon eller öron:** öronvärk

**Hud och hår:** hudrodnad, bakterieinfektion i huden

**Mage och tarm:** matsmältningsbesvär, blodiga kräkningar, kräkningar, diarré och svår smärta i övre högra delen av buken

**Sexuella:** minskat spermieantal

**Psykisk sjukdom:** humörsvängningar, känsla av att livet faller samman, se, känna eller höra saker som inte är verkliga (hallucinationer), självmordstankar, självmordsförsök, lyckorus (mani) följt av känsla av djup nedstämdhet eller ovärdighet

**Bröstkorg:** andfåddhet när man ligger platt, allvarlig lunginfektion som lunginflammation, stickande smärtor i bröstet som är värre vid andning, smärta bakom bröstbenet som kan sprida sig till nacke och axlar

**Hjärta eller cirkulation:** hjärtattack, andningsuppehåll, blodpropp i ben eller arm, minskat blodflöde till delar av hjärnan (t ex yrsel, dubbelseende eller svaghet i båda sidor av kroppen)

**Ingen känd frekvens** (förekommer hos ett okänt antal användare)

**Hud och hår:** Svår klåda som kan följas av feber, trötthet, svullnad av ansiktet eller lymfkörtlar, ökning av eosinofiler (en typ av vita blodkroppar), påverkan på lever, njurar eller lungor (en reaktion som kallas DRESS), allvarlig hudreaktion inkluderande blåsor eller avflagnande hud (en reaktion som kallas Stevens-Johnsons syndrom)

**Njure:** Nedsatt njurfunktion (vanligen övergående efter avslutad behandling)

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Victrelis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på blisterfolien efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

### Förvaring på apotek

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

### Förvaring hos patient

- Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) fram till utgångsdatum.

ELLER

- Förvaras utanför kylskåp vid högst 30°C i upp till 3 månader. Efter denna period ska läkemedlet kasseras.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är boceprevir. En hård kapsel innehåller 200 mg av boceprevir.
- Övriga innehållsämnen är natriumlaurilsulfat, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), gelatin och shellack.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

De hårda kapslarna har en gulbrun överdel märkt med "MSD"-logotypen i rött och en vit till benvit underdel märkt med "314" i rött.

Blisterkartor med avtagbar folie innehållande 12 hårda kapslar (3x4 kapslar per blisterstrip).

Förpackningsstorlekar: kartong med 84 hårda kapslar och multipack innehållande 336

(4 förpackningar med 84) hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

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

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
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)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**  
Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

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

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

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

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

**România**  
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +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

**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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@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 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.