

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 200 mg boceprevir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hver kapsel har en gulbrun, uigennemsigtig del med "MSD" logo trykt med rød farve og en råhvid, uigennemsigtig del med koden "314" trykt med rød farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Victrelis er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) genotype 1-infektion, i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, som ikke tidligere er behandlet eller hvor tidligere behandling har svigtet (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Victrelis skal initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

Dosering

Victrelis skal tages i kombination med peginterferon alfa og ribavirin. Se produktresumé for peginterferon alfa og ribavirin (PR) inden behandling med Victrelis påbegyndes.

Den anbefalede dosering af Victrelis er 800 mg, som skal tages oralt tre gange dagligt sammen med et måltid eller en snack. Maksimal daglig dosis for Victrelis er 2.400 mg. Tages kapslerne uden mad, kan det resultere i, at den samlede virkning nedsættes på grund af suboptimal eksponering.

Patienter uden cirrose, der ikke tidligere er blevet behandlet eller med tidligere svigt af behandling

De følgende doseringsanbefalinger afviger for enkelte subgrupper fra de doser, som blev anvendt i registrerings fase 3-undersøgelserne (se pkt. 5.1).

Tabel 1

Behandlingsvarighed ved anvendelse af Response Guided Therapy (RGT)-retningslinjer hos patienter uden cirrose, der ikke tidligere er blevet behandlet eller med tidligere svigt af behandling med interferon og ribavirin

	VURDERING * (hcv-RNA-resultater [†])		HANDLING
	Behandlings- uge 8	Behandlings- uge 24	
Ikke tidligere behandlede patienter	Ikke-detekterbart	Ikke-detekterbart	<i>Behandlingsvarighed = 28 uger</i> 1. Giv peginterferon alfa og ribavirin (PR) i 4 uger og 2. Giv herefter Victrelis i tillæg til peginterferon alfa og ribavirin (PR), fortsæt med alle tre lægemidler indtil afslutningen af behandlingen i løbet af behandlingsuge 28.
	Detekterbart	Ikke-detekterbart	<i>Behandlingsvarighed = 48 uger[‡]</i> 1. Giv peginterferon alfa og ribavirin i 4 uger og 2. Giv herefter Victrelis i tillæg til peginterferon alfa og ribavirin, fortsæt med alle tre lægemidler indtil behandlingsuge 36 og herefter: 3. Giv peginterferon alfa og ribavirin uden Victrelis, og afslut i løbet af behandlingsuge 48.
Patienter med svigt af tidligere behandling	Ikke-detekterbart	Ikke-detekterbart	<i>Behandlingsvarighed = 48 uger</i> 1. Giv peginterferon alfa og ribavirin i 4 uger og 2. Giv herefter Victrelis i tillæg til peginterferon alfa og ribavirin, fortsæt med alle tre lægemidler indtil behandlingsuge 36 og herefter: 3. Giv peginterferon alfa og ribavirin uden Victrelis, og afslut i løbet af behandlingsuge 48.
	Detekterbart	Ikke-detekterbart	3. Giv peginterferon alfa og ribavirin uden Victrelis, og afslut i løbet af behandlingsuge 48.

***Seponerings-regler**

Hvis patientens hepatitis C-virus RNA (hcv-RNA)-koncentration er større end eller lig med 1.000 IE/ml i behandlingsuge 8, afsluttes tre-stofbehandlingen.

Hvis patientens hcv-RNA-koncentration er større end eller lig med 100 IE/ml i behandlingsuge 12, afsluttes tre-stofbehandlingen.

Hvis patienten har bekræftet, detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 24, afsluttes tre-stofbehandlingen.

[†] I kliniske forsøg blev hcv-RNA i plasma målt med Roche COBAS Taqman 2.0, med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantifikationsgrænse på 25 IE/ml.

^{*} Dette regime er kun blevet undersøgt hos forsøgspersoner, hvor tidligere behandling havde svigtet og som havde sent respons (se pkt. 5.1).

Alle cirrosepatienter og null-responders

- Anbefalet behandlingsvarighed er 48 uger: 4 ugers to-stofbehandling med peginterferon alfa + ribavirin + 44 ugers tre-stofbehandling med peginterferon alfa + ribavirin + Victre lis. (Se stop-reglen i tabel 1 for alle patienter.)
 - Varigheden af tre-stofbehandlingen efter de første 4 ugers to-stofbehandling bør ikke være mindre end 32 uger. På grund af den øgede risiko for bivirkninger med Victre lis (især anæmi); Såfremt patienten ikke kan tåle behandlingen, bør det overvejes at fortsætte med 12 ugers to-stofbehandling i de sidste 12 ugers behandling i stedet for tre-stofbehandling (se pkt. 4.8 og 5.1). For yderligere information om brugen af Victre lis hos patienter med fremskreden leversygdom se pkt. 4.4.

Patienter med ringe interferonrespons

Hos patienter med ringe interferonrespons (defineret som et fald i hcv-RNA på $< 1\text{-log}_{10}$ i behandlingsuge 4) bør brug af tre-stofbehandling overvejes på individuel basis, da sandsynligheden for at opnå vedvarende virologisk respons (SVR) med tre-stofbehandling er lavere hos disse patienter (se pkt. 5.1).

Glemte dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis og der er mindre end 2 timer til næste dosis skal tages, skal den glemte dosis springes over.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis, og der er 2 timer eller mere til næste dosis skal tages, skal patienten tage den glemte dosis sammen med mad og fortsætte med det normale doseringsskema.

Dosisreduktion

Dosisreduktion af victre lis anbefales ikke.

I tilfælde af en alvorlig bivirkning med mulig relation til peginterferon alfa og/eller ribavirin, kan dosis af peginterferon alfa og/eller ribavirin reduceres. Se produktresumé for peginterferon alfa og ribavirin for yderligere information om dosisreduktion og/eller seponering af peginterferon alfa og/eller ribavirin. Victre lis må ikke anvendes uden peginterferon alfa og ribavirin.

Seponerings-regler

Det anbefales at seponere behandlingen hos alle patienter med

1. hcv-RNA-koncentration højere end eller lig med 1.000 IE/ml i behandlingsuge 8, eller
2. hcv-RNA-koncentration højere end eller lig med 100 IE/ml i behandlingsuge 12, eller
3. bekræftet, detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 24.

Særlige populationer

Ældre

Kliniske studier med boceprevir omfattede ikke et tilstrækkeligt antal af forsøgspersoner i alderen 65 og derover til at fastslå, om disse patienter responderer anderledes end yngre forsøgspersoner. Anden klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Victrelis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Victrelis hos patienter med let, moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion. Der er ikke foretaget studier af boceprevir hos patienter med dekompenaseret cirrose (se pkt. 5.2). For yderligere information om brugen af Victrelis hos patienter med fremskreden leversygdom se pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Victrelis' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

For at udtage de hårde kapsler skal blisterfolien fjernes. Victrelis skal tages oralt sammen med mad (et måltid eller en snack).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Patienter med autoimmun hepatitis.
- Samtidig administration af lægemidler, der er stærkt CYP3A4/5-afhængige med hensyn til clearance, og hos hvilke stigende plasma-koncentrationer forbindes med alvorlig og/eller livstruende bivirkninger såsom oralt administreret midazolam og triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinasehæmmere, simvastatin, lovastatin, quetiapin, alfuzosin, silodosin og sekalealkaloïder (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin) (se pkt. 4.5).
- Graviditet (se pkt. 4.6).

Se produktresumé for peginterferon alfa og ribavirin for yderligere information.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anæmi

Debut af anæmi er rapporteret i forbindelse med peginterferon alfa- og ribavirin-behandling i behandlingsuge 4. Tilføjelse af boceprevir til peginterferon alfa og ribavirin er forbundet med et øget fald i hæmoglobinkoncentration på ca. 0,6 mmol/l i behandlingsuge 8 sammenlignet med standardbehandling (se pkt. 4.8). I kliniske studier, der sammenlignede kombinationen af Victrelis, peginterferon alfa-2b og ribavirin med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene, var den gennemsnitlige tid fra påbegyndelse af behandling til hæmoglobinkoncentrationen faldt til under 6,2 mmol/l (10 g/dl) næsten ens (henholdsvis 71 dage med et interval på 15-337 dage og 71 dage med et interval på 8-337 dage). Komplet blodtælling (med leukocytdifferentialtælling) skal foreligge før behandlingsstart og i behandlingsuge 2, 4, 8 og 12 og skal udføres ofte på andre tidspunkter, når det er klinisk relevant. Hvis hæmoglobin er < 6,2 mmol/l (eller < 10 g/dl), kan anæmibehandling være berettiget (se pkt. 4.8).

Nedsættelse af ribavirindosis er den foretrukne strategi ved behandlingsrelateret anæmi (se pkt. 5.1). Se produktresumeeet for ribavirin for information vedrørende dosisreduktion og/eller seponering af ribavirin. Hvis permanent seponering af ribavirin er påkrævet, skal peginterferon alfa og Victrelis også seponeres.

I et studie, hvor reduktion af ribavirindosis og erythropoiese-stimulerende lægemidler blev sammenlignet til håndtering af behandlingsrelateret anæmi, var anvendelse af erythropoiese-stimulerende lægemidler forbundet med en øget risiko for tromboemboliske hændelser (se pkt. 5.1).

Neutropeni

Tilføjelsen af boceprevir til peginterferon alfa-2b og ribavirin resulterede i højere forekomster af neutropeni og grad 3-4 neutropeni sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene (se pkt. 4.8).

Hyppigheden af alvorlige eller livstruende infektioner har vist tendens til at være højere i boceprevir-indeholdende arme end i kontrolarmen. Komplet blodtælling (med leukocytdifferentialtælling) skal foreligge før behandlingsstart og i behandlingsuge 2, 4, 8, 12 og skal udføres ofte på andre tidspunkter, når det er klinisk relevant. Fald i neutrofil tal kan påkræve dosisreduktion af peginterferon alfa eller seponering af behandling. Hvis permanent seponering af peginterferon alfa er påkrævet, skal ribavirin og Victrelis også seponeres. Omgående vurdering og behandling af infektioner anbefales.

Kombineret brug af peginterferon alfa-2a sammenlignet med alfa-2b

Sammenlignet med kombinationen af boceprevir og peginterferon alfa-2b og ribavirin blev kombinationen af boceprevir med peginterferon alfa-2a og ribavirin forbundet med en højere forekomst af neutropeni (inklusive grad 4 neutropeni) samt en højere infektionsrate.

Se produktresumeeet for peginterferon alfa.

Pancytopeni

Der er rapporteret om tilfælde af pancytopeni hos patienter, der får Victrelis i kombination med peginterferon alfa og ribavirin. Komplet blodtælling (med leukocytdifferentialtælling) skal foreligge før behandlingsstart og i behandlingsuge 2, 4, 8 og 12 og skal monitoreres tæt på andre tidspunkter, når det er klinisk relevant.

Overfølsomhed

Der er set alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner (f.eks. urticaria, angioødem) ved kombinationsbehandling med Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin. Hvis sådanne reaktioner opstår, skal kombinationsbehandlingen seponeres og passende behandling påbegyndes omgående (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter med fremskreden leversygdom

Victrelis' sikkerhed og virkning i kombination med peginterferon alfa og ribavirin er ikke undersøgt hos patienter med dekompenaseret cirrose.

Se produktresumeeet for peginterferon alfa vedrørende kontraindikationer hos patienter med dekompenaseret leversygdom.

Hypoalbuminæmi og lavt trombocytaltal samt svære infektioner er blevet identificeret som prædiktive faktorer for svære komplikationer ved leversygdom.

Victrelis i kombination med peginterferon alfa og ribavirin bør ikke anvendes til patienter, som har et trombocytaltal $<100.000/\text{mm}^3$ og/eller serumalbumin $<35 \text{ g/l}$ og/eller tegn på koagulopati (INR

(International Normaliseret Ratio) >1,7) ved *baseline*. Hvis behandling initieres, er meget tæt monitorering for tegn på infektioner og forværring af leverfunktionen påkrævet.

Drospirenon-indeholdende lægemidler

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der tager drospirenon-indeholdende lægemidler med tilstande, der prædisponerer for hyperkaliæmi eller patienter, der tager kalium-besparende vanddrivende midler. Alternative præventionsmidler bør overvejes (se pkt. 4.5).

Monoterapi med hcv-proteasehæmmer

Baseret på resultater fra kliniske studier, må Victrelis ikke anvendes som monoterapi på grund af den høje sandsynlighed for øget resistens ved ikke-kombineret anti-hcv-behandling (se pkt. 5.1).

Det er uvist hvilken virkning behandling med Victrelis vil have på aktiviteten af efterfølgende administreret hcv-proteasehæmmer, herunder gen-behandling med Victrelis.

Laboratorieprøver

Se produktresuméet for peginterferon alfa og ribavirin for hvilke laboratorieprøver, der anbefales ved *baseline*, under behandling og efter behandling, herunder hæmatologiske og klinisk-kemiske (inklusive leverfunktionsprøver) og graviditetstests.

Niveauerne for hcv-RNA skal monitoreres i behandlingsuge 8, 12 og 24 og på andre klinisk relevante tidspunkter.

Komplet blodtælling (med leukocytdifferentialtælling) skal foreligge før behandlingsstart og i behandlingsuge 2, 4, 8 og 12 og skal monitoreres tæt på andre tidspunkter, når det er klinisk relevant.

Anvendelse hos patienter med hiv co-infektion

Boceprevir, i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, er blevet evalueret hos i alt 98 patienter (64 i boceprevir-armen), der var co-inficerede med humant immundefektvirus (hiv) og hcv genotype-1, og som ikke tidligere havde været behandlet for kronisk hcv-infektion (se pkt. 4.8 og 5.1). For data vedrørende lægemiddelinteraktioner med antiretrovirale midler, se pkt. 4.5.

Anvendelse hos patienter med hbv co-infektion

Victrelis' sikkerhed og virkning alene eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C-genotype 1-infektion er ikke undersøgt hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B-virus (hbv) og hcv.

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hbv, herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, som ikke blev givet i kombination med peginterferon alfa og ribavirin. Nogle tilfælde er også rapporteret hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon (se produktresuméet for peginterferon alfa for yderligere oplysninger om reaktivering af hbv hos patienter, der er co-inficerede med hbv og hcv, som blev behandlet med interferon). Hbv-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. Hbv/hcv co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af hbv og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Anvendelse hos organtransplantatmodtagere

Victrelis' sikkerhed og virkning alene eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C-genotype 1-infektion i lever- eller andre organtransplantatmodtagere er ikke undersøgt (se pkt. 4.5).

Anvendelse hos patienter med hcv-genotyper ud over genotype 1

Victrelis' sikkerhed og virkning alene eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C-genotyper ud over genotype 1 er ikke klarlagt.

Anvendelse hos patienter med svigt af tidligere behandling med en hcv-proteasehæmmer

Victrelis' sikkerhed og virkning alene eller i kombination med peginterferon alfa og ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C genotype 1 er ikke undersøgt hos patienter, som tidligere har oplevet svigt af behandling med Victrelis eller andre hcv-proteasehæmmere.

Potente CYP3A4-inducere

Samtidig brug af Victrelis og potente CYP3A4-inducere (rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Alfa-1 adrenoceptorblokerende lægemidler

Samtidig administration af Victrelis og alfuzosin og silodosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af Victrelis og doxazosin og tamsulosin frarådes (se pkt. 4.5).

Proarytmisk effekt:

Tilgængelige data (se pkt. 5.3) berettiger til at udvise forsigtighed hos patienter med risiko for QT-forlængelse (medfødt langt QT, hypokaliæmi).

Brug hos patienter med sjældne arvelige sygdomme

Victrelis indeholder lactose. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerance, Lapp lactase-mangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Victrelis er en stærk hæmmer af CYP3A4/5. Eksponeringen til lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A4/5 kan forøges, når de tages med Victrelis, hvilket kan forøge eller forlænge deres terapeutiske virkninger- eller bivirkninger (se tabel 2). Victrelis hæmmer eller inducerer ikke andre CYP450-enzymmer.

Boceprevir er vist at være substrat for p-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistent protein (BCRP) *in vitro*. Hæmmer af disse transportere kan potentielt øge koncentrationen af boceprevir; den kliniske relevans af disse interaktioner er ukendt. Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med digoxin viste, at boceprevir er en svag P-gp-hæmmer *in vivo*, som øger digoxineksponeringen med 19 %. En stigning i plasmakoncentrationen af substrater for P-gp-efflukstransporteren, såsom digoxin eller dabigatran, må forventes (se tabel 2).

Victrelis bliver delvist metaboliseret af CYP3A4/5. Samtidig administration af Victrelis med lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A4/5 kan øge eller mindske eksponering af Victrelis (se pkt. 4.4). Victrelis er, i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, kontraindiceret, når det tages med andre lægemidler, der er stærkt afhængige af CYP3A4/5 clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer forbindes med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger såsom oralt administreret midazolam og triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, tyrosinkinasehæmmere, simvastatin, lovastatin, quetiapin, alfuzosin, silodosin og sekalealkaloider (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin) (se pkt. 4.3).

Boceprevir bliver primært metaboliseret af aldoketo-reduktase (AKR). I lægemiddelinteraktionsforsøg udført med AKR-hæmmerne diflunisal og ibuprofen øgedes boceprevir-eksponeringen ikke i klinisk signifikant grad. Victrelis kan anvendes samtidig med AKR-hæmmere.

Samtidig brug af Victrelis med rifampicin eller antikonvulsiva (såsom phenytoin, phenobarbital eller carbamazepin) kan reducere boceprevirs plasma-eksponering signifikant. Der foreligger ingen data, og derfor anbefales kombinationen af boceprevir med disse lægemidler ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af Victrelis og doxazosin eller tamsulosin kan øge plasmakoncentrationen af disse lægemidler. Kombinationen af boceprevir med disse lægemidler frarådes (se pkt. 4.4).

Der bør udvises forsigtighed med lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet såsom amiodaron, quinidin, methadon, pentamidin og visse antipsykotika.

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Victrelis, anbefales tæt monitorering af INR (international normaliseret ratio) hos patienter i behandling med vitamin K-antagonister.

Tabel 2 giver dosisanbefalinger på baggrund af lægemiddelinteraktioner med Victrelis. Disse anbefalinger er baseret på enten lægemiddelinteraktionsstudier (angivet med *) eller på forventede interaktioner ud fra det forventede omfang af interaktionen og risikoen for alvorlige bivirkninger eller manglende virkning.

Ændring i procent og pile (↑ = stigning, ↓ = fald, ↔ = ingen ændring) er brugt til at vise omfang og ændringsretning i estimeret gennemsnitsratio for hver farmakokinetisk parameter.

Tabel 2
Farmakokinetiske interaktionsdata

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>ANALGETIKA</i>		
<i>Narkotisk analgetikum/opioidafhængighed</i>		
Buprenorfin/Naloxon* (buprenorfin/naloxon 8/2 – 24/6 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	buprenorfin AUC ↑ 19 % buprenorfin C _{maks.} ↑ 18 % buprenorfin C _{min} ↑ 31 % naloxon AUC ↑ 33 % naloxon C _{maks.} ↑ 9 % (CYP3A-hæmning)	Dosisjustering af buprenorfin/naloxon eller Victrelis er ikke nødvendig. Patienterne skal monitoreres for tegn på opiattoksicitet i forbindelse med buprenorfin.
Methadon* (methadon 20-150 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	R-methadon AUC ↓ 15 % R-methadon C _{maks.} ↓ 10 % R-methadon C _{min} ↓ 19 % S-methadon AUC ↓ 22 % S-methadon C _{maks.} ↓ 17 % S-methadon C _{min} ↓ 26 %	For enkelte patienter kan ekstra titrering af methadondosis være nødvendig, når Victrelis startes op eller seponeres for at sikre klinisk virkning af methadon.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTIARYTMIKA		
Digoxin* (0,25 mg digoxin enkeltdosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	digoxin AUC ↑ 19 % digoxin C _{maks.} ↑ 18 % (virkning på P-gp-transporten i tarmen)	Dosisjustering af digoxin eller Victrelis er ikke nødvendig. Patienter, der får digoxin, skal monitoreres efter behov.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 9 % boceprevir C _{maks.} ↑ 2 % escitalopram AUC ↓ 21 % escitalopram C _{maks.} ↓ 19 %	Eksposeringen af escitalopram var let nedsat ved administration sammen med Victrelis. Dosisjustering af escitalopram forventes ikke at være nødvendig, men afhængigt af den kliniske effekt kan der være behov for dosisjustering.
ANTI-INFEKTIVA		
Antifungale lægemidler		
Ketoconazol* (ketoconazol 400 mg to gange dagligt + Victrelis 400 mg enkeltdosis) Itraconazol, posaconazol, voriconazol	boceprevir AUC ↑ 131 % boceprevir C _{maks.} ↑ 41 % boceprevir C _{min.} ej relevant (CYP3A-hæmning og/eller P-gp-hæmning) Ikke undersøgt	Der bør udvises forsigtighed, når boceprevir kombineres med ketoconazol eller azol-antifungale lægemidler (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Antiretrovirale lægemidler		
Hiv-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NRTI)		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↑ 8 %** boceprevir C _{maks.} ↑ 5 % boceprevir C _{min.} ↑ 8 % tenofovir AUC ↑ 5 % tenofovir C _{maks.} ↑ 32 %	Der kræves ingen dosisjustering for Victrelis eller tenofovir.
Hiv-non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NNRTI)		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 19 %** boceprevir C _{maks.} ↓ 8 % boceprevir C _{min.} ↓ 44 % efavirenz AUC ↑ 20 % efavirenz C _{maks.} ↑ 11 % (CYP3A-induktion – indvirkning på boceprevir)	Plasmakoncentration af Victrelis blev reduceret ved samtidig administration af efavirenz. Den kliniske konsekvens af denne reduktion er ikke blevet vurderet direkte.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Etravirin* (etravirin 200 mg hver 12. time + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↑ 10 % boceprevir C _{maks.} ↑ 10 % boceprevir C _{min} ↓ 12 % etravirin AUC ↓ 23 % etravirin C _{maks.} ↓ 24 % etravirin C _{min} ↓ 29 %	Under kombinationsbehandling med hiv-antiretrovirale lægemidler, som også indvirker på etravirins og/eller boceprevirs farmakokinetik, er det ikke blevet vurderet direkte om reduktionerne i etravirins farmakokinetiske parametre og boceprevirs C _{min} er klinisk signifikante. Øget klinisk og laboratoriemæssig monitorering for hiv- og hcV-suppression anbefales.
Rilpivirin (rilpivirin 25 mg en gang dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 6 %** boceprevir C _{maks.} ↓ 2 % boceprevir C _{8t} ↑ 4 % rilpivirin AUC ↑ 39 %** rilpivirin C _{maks.} ↑ 15 % rilpivirin C _{min} ↑ 51 % (CYP3A-hæmning – indvirkning på rilpivirin)	Dosisjustering af Victrelis eller rilpivirin er ikke nødvendig.
<i>Hiv proteasehæmmere (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{maks.} ↓ 7 % boceprevir C _{min} ↓ 18 % atazanavir AUC ↓ 35 % atazanavir C _{maks.} ↓ 25 % atazanavir C _{min} ↓ 49 % ritonavir AUC ↓ 36 % ritonavir C _{maks.} ↓ 27 % ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Samtidig administration af atazanavir/ritonavir og boceprevir resulterede i lavere eksponering af atazanavir, hvilket kan være forbundet med en lavere effekt og manglende hiv-kontrol. Hvis det skønnes nødvendigt, kan samtidig administration overvejes på individuel basis hos patienter med supprimeret hiv-virusniveau og med hiv-virusstammer uden mistænkt resistens over for hiv-regimet. Øget klinisk og laboratoriemæssig monitorering for hiv-suppression er påkrævet.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg to gange dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 32 % boceprevir C _{maks.} ↓ 25 % boceprevir C _{min} ↓ 35 % darunavir AUC ↓ 44 % darunavir C _{maks.} ↓ 36 % darunavir C _{min} ↓ 59 % ritonavir AUC ↓ 27 % ritonavir C _{maks.} ↓ 13 % ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Samtidig administration af darunavir/ritonavir og Victrelis frarådes.
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg to gange dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 45 % boceprevir C _{maks.} ↓ 50 % boceprevir C _{min} ↓ 57 % lopinavir AUC ↓ 34 % lopinavir C _{maks.} ↓ 30 % lopinavir C _{min} ↓ 43 % ritonavir AUC ↓ 22 % ritonavir C _{maks.} ↓ 12 % ritonavir C _{min} ↓ 42 %	Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og Victrelis frarådes.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg dagligt + Victrelis 400 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 19 % boceprevir C _{maks.} ↓ 27 % boceprevir C _{min} ↑ 4 % (GYP3A-hæmning)	Når boceprevir administreres med ritonavir alene, nedsættes boceprevir-koncentrationerne.
Integrase-hæmmer		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg enkelt-dosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt) (raltegravir 400 mg hver 12. time + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	raltegravir AUC ↑ 4 %*** raltegravir C _{maks.} ↑ 11 % raltegravir C _{12t} ↓ 25 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{maks.} ↓ 4 % boceprevir C _{8t} ↓ 26 %	Dosisjustering er ikke nødvendig for Victrelis eller raltegravir. Øget klinisk og laboratoriemæssig monitorering for hcv-suppression tilrådes, selvom den kliniske relevans af boceprevir-C _{8t} -faldet ikke er klarlagt.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>CCR5-receptorantagonister</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg to gange dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	maraviroc AUC _{12t} ↑ 202 % maraviroc C _{maks.} ↑ 233 % maraviroc C _{12t} ↑ 178 % (CYP3A-hæmning – indvirkning på maraviroc)	Koncentrationen af boceprevir vil sandsynligvis ikke blive påvirket af samtidig administration af maraviroc (baseret på eliminationsvejen for boceprevir). Maraviroc 150 mg to gange dagligt ved samtidig anvendelse af boceprevir.
<i>ANTIPSYKOTIKA</i>		
Quetiapin	Ikke undersøgt. (CYP3A-hæmning – indvirkning på quetiapin)	Samtidig administration af Victrelis og quetiapin kan øge plasma-koncentrationen af quetiapin og medføre quetiapin-relateret toksicitet, herunder koma. Samtidig administration af quetiapin og Victrelis er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>CALCIUMANTAGONISTER</i>		
Calciumantagonister såsom amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	Ikke undersøgt. (CYP3A-hæmning)	Calciumantagonisternes plasmakoncentration kan stige, når de administreres sammen med Victrelis. Forsigtighed er påkrævet, og klinisk monitorering af patienterne anbefales.
<i>KORTIKOSTEROIDER</i>		
Prednison* (prednison 40 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	prednison AUC ↑ 22 % prednison C _{maks.} ↓ 1 % prednisolon AUC ↑ 37 % prednisolon C _{maks.} ↑ 16 %	Dosisjustering er ikke nødvendig ved administration sammen med Victrelis. Patienter, der får prednison og Victrelis, skal monitoreres efter behov.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>HMG CoA REDUKTASEHÆMMERE</i>		
Atorvastatin* (atorvastatin 40 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{maks.} ↑ 4 % atorvastatin AUC ↑ 130 % atorvastatin C _{maks.} ↑ 166 % (CYP3A- og OATPB1-hæmning)	Eksposeringen af atorvastatin øgedes ved administration sammen med Victrelis. Når samtidig administration er nødvendig, bør der startes op med den lavest mulige dosis atorvastatin og optitreres til den ønskede kliniske effekt under samtidig monitorering af bivirkninger og uden at overskride en døgndosis på 20 mg. Hos patienter, der allerede tager atorvastatin, må atorvastatindosis ikke overstige 20 mg dagligt ved administration sammen med Victrelis.
Pravastatin* (pravastatin 40 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 6 % boceprevir C _{maks.} ↓ 7 % pravastatin AUC ↑ 55 % pravastatin C _{maks.} ↑ 49 % (OATPB1-hæmning)	Samtidig administration af pravastatin og Victrelis øgede eksposeringen af pravastatin. Behandling med pravastatin kan initieres med den anbefalede dosis ved administration sammen med Victrelis. Tæt klinisk monitorering er påkrævet.
<i>IMMUNOSUPPRESSIVA</i>		
Ciclosporin* (ciclosporin 100 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg enkeltdosis) (ciclosporin 100 mg enkeltdosis + gentagne doser Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↑ 16 % boceprevir C _{maks.} ↑ 8 % ciclosporin AUC ↑ 168 % ciclosporin C _{maks.} ↑ 101 % Ikke undersøgt (CYP3A-hæmning – indvirkning på ciclosporin)	Der må forventes dosisjustering af ciclosporin ved administration sammen med Victrelis. Den skal foretages under tæt monitorering af ciclosporin blod-koncentrationen og hyppig vurdering af nyrefunktion og ciclosporin-relaterede bivirkninger.
Tacrolimus* (tacrolimus 0,5 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg enkeltdosis) (tacrolimus 0,5 mg enkeltdosis + gentagne doser Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↔ boceprevir C _{maks.} ↓ 3 % tacrolimus AUC ↑ 1.610 % tacrolimus C _{maks.} ↑ 890 % (CYP3A-hæmning – indvirkning på tacrolimus)	Samtidig administration af Victrelis og tacrolimus kræver væsentlig dosisreduktion og forlængelse af dosisintervallet for tacrolimus med tæt monitorering af tacrolimus-blodkoncentrationen og hyppig vurdering af nyrefunktion og tacrolimus-relaterede bivirkninger.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Sirolimus* (sirolimus 2 mg enkeltdosis + Victrelis 800 mg 3 gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{maks.} ↓ 6 % sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712 % sirolimus C _{maks.} ↑ 384 % (CYP3A-hæmning – indvirkning på sirolimus)	Samtidig administration af Victrelis og sirolimus kræver væsentlig dosisreduktion og forlængelse af dosisintervallet for sirolimus med tæt monitorering af sirolimus-blodkoncentrationen samt hyppig overvågning af nyrefunktion og for sirolimus-relaterede bivirkninger.
<i>ORALE ANTIKOAGULANTIA</i>		
Dabigatran	Interaktion er ikke undersøgt. (virkning på P-gp-transport i tarmen)	Dosisjustering af dabigatran er ikke nødvendig. Patienter, der får dabigatran, skal monitoreres efter behov.
Vitamin K-antagonister	Interaktion er ikke undersøgt.	Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med Victrelis.
<i>ORALE PRÆVENTIONSMIDLER</i>		
Drospirenon/ethinylestradiol*: (drospirenon 3 mg dagligt + ethinylestradiol 0,02 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	drospirenon AUC ↑ 99 % drospirenon C _{maks.} ↑ 57 % ethinylestradiol AUC ↓ 24 % ethinylestradiol C _{maks.} ↔ (drospirenon - CYP3A-hæmning)	Der bør udvises forsigtighed hos patienter med lidelser, der prædisponerer til hyperkaliæmi eller hos patienter, der tager kalium-besparende diuretika (se pkt. 4.4). Alternative præventionsmidler bør overvejes til disse patienter.

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Norethisteron†/ethinylestradiol: (norethisteron 1 mg dagligt + ethinylestradiol 0,035 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	norethisteron AUC ↓ 4 % norethisteron C _{maks.} ↓ 17 % ethinylestradiol AUC ↓ 26 % ethinylestradiol C _{maks.} ↓ 21 %	Samtidig administration af Victrelis og et oralt præventionsmiddel med ethinylestradiol og mindst 1 mg norethisteron vil sandsynligvis ikke ændre den præventive virkning. Faktisk indikerede koncentrationerne af progesteron, luteiniserende hormon (LH) og follikelstimulerende hormon (FSH), at ovulationen supprime ved samtidig administration af norethisteron 1 mg/ethinylestradiol 0,035 mg og Victrelis (se pkt. 4.6). Den ovulationssupprimerende virkning af orale præventionsmidler med lavere doser af norethisteron/ethinylestradiol eller af andre former for hormonal kontrasektion er ikke klarlagt ved administration sammen med Victrelis. Patienter, der tager østrogener som hormonsubstitutionsbehandling, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol*: (omeprazol 40 mg dagligt + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	boceprevir AUC ↓ 8 %** boceprevir C _{maks.} ↓ 6 % boceprevir C _{min} ↑ 17 % omeprazol AUC ↑ 6 %** omeprazol C _{maks.} ↑ 3 % omeprazol C _{8t} ↑ 12 %	Dosisjustering af omeprazol eller Victrelis er ikke nødvendig.
SEDATIVER		
Midazolam* (oral administration) (4 mg oral enkeltdosis + Victrelis 800 mg tre gange dagligt)	midazolam AUC ↑ 430 % midazolam C _{maks.} ↑ 177 % (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af oral midazolam, oral triazolam og Victrelis er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Triazolam (oral administration)	Der er ikke udført interaktionsundersøgelser (CYP3A-hæmning)	

Lægemidler fordelt på terapeutiske områder	Interaktion (postuleret aktionsmekanisme, hvis kendt)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenøs administration)	Der er ikke udført interaktionsundersøgelser (CYP3A-hæmning)	Der bør foretages tæt klinisk monitorering for respiratorisk depression og/eller længerevarende sedation under samtidig administration af Victrelis med intravenøse benzodiazepiner (alprazolam, midazolam, triazolam). Dosisjustering af benzodiazepinet bør overvejes.
** 0-8 timer *** 0-12 timer † Også kendt som norethindron.		

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Victrelis er i kombination med ribavirin og peginterferon alfa kontraindiceret hos gravide kvinder (se pkt. 4.3).

Der er ikke observeret effekt på fosterudviklingen hos rotter og kaniner (se pkt. 5.3). Der er ingen data fra anvendelse af Victrelis til gravide kvinder.

På grund af kombinationsbehandling med peginterferon alfa og ribavirin skal der udvises den yderste forsigtighed, for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos kvindelige partnere til mandlige patienter. Derfor skal kvindelige fertile patienter anvende effektiv antikonception under behandlingen og i fire måneder efter ophørt behandling. Mandlige patienter og deres kvindelige partnere skal anvende effektiv antikonception under behandlingen og i syv måneder efter ophørt behandling.

Se produktresuméet for ribavirin og peginterferon alfa for yderligere information.

Amning

Boceprevir/metabolitter udskilles i rottemælk (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om boceprevir udskilles i humanmælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Hvornår amningen skal fortsættes eller om behandling med Victrelis skal seponeres/afholdes skal vurderes ud fra afvejning af barnets fordele ved amning og kvindens fordele ved behandling.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende Victrelis' virkning på fertilitet. Virkning på fertilitet og Sertoliceller er blevet observeret hos rotter, men ikke hos mus og aber. Kliniske data (sædanalyser og inhibin-B-niveauer – [et glykoprotein produceret af Sertoliceller – anvendt som surrogatmarkør for testikelfunktionen]) viste ikke tegn på ændret testikelfunktion. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos rotter har vist effekt af boceprevir/metabolitter på fertilitet, som hos hunrotter har vist sig at være reversibel (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kombinationsbehandling med Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin kan påvirke enkelte patienters evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter skal informeres om, at der er rapporteret om træthed, svimmelhed, synkope, blodtrykssvingninger og sløret syn (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen, repræsenteret af omkring 1.500 patienter for kombinationen af Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin, er baseret på poolede sikkerhedsdata i to kliniske forsøg: et med patienter, der ikke tidligere var behandlet og et med patienter, hvor tidligere behandling havde svigtet (se pkt. 5.1).

De hyppigst rapporterede bivirkninger var træthed, anæmi (se pkt. 4.4), kvalme, hovedpine og dysgeusi.

Den mest almindelige årsag til dosisreduktion var anæmi, der forekom hyppigere hos forsøgspersoner, som fik kombinationen af Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin end hos forsøgspersoner, der fik peginterferon alfa-2b og ribavirin alene.

Bivirkningsliste

Bivirkninger er angivet efter systemorganklasse (se tabel 3). I hver systemorganklasse er bivirkningerne opdelt efter hyppighed i kategorierne: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3

Bivirkninger for kombinationsbehandling med Victrelis, peginterferon alfa-2b og ribavirin rapporteret under kliniske forsøg[†] og [‡]

Systemorganklasse	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig:	Bronkitis*, cellulitis*, herpes simplex, influenza, oral svampeinfektion, sinusitis
Ikke almindelig:	Gastroenteritis*, pneumoni*, stafylokokinfektion*, candidiasis, øreinfektion, svampeinfektion i huden, nasofaryngitis, onykomykosis, faryngitis, luftvejsinfektion, rhinitis, hudinfektion, urinvejsinfektion
Sjælden:	Epiglottitis*, otitis media, sepsis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Sjælden:	Thyroidea neoplasi (noduli)
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig:	Anæmi*, neutropeni*
Almindelig:	Leukopeni*, trombocytopeni*, pancytopeni, agranulocytose
Ikke almindelig:	Hæmoragisk diatese, lymfeknudesvulst, lymfopeni
Sjælden:	Hæmolyse
Immunsystemet	
Sjælden:	Sarcoidose*, ikke-akut porfyri
Det endokrine system	
Almindelig:	Struma, hypothyroidisme
Ikke almindelig:	Hypertyroidisme

Systemorganklasse	Bivirkninger
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig:	Nedsat appetit*
Almindelig:	Dehydrering*, hyperglykæmi*, hypertriglyceridæmi, hyperurikæmi
Ikke almindelig:	Hypokaliæmi*, manglende appetit, diabetes mellitus, podagra, hyperkalcæmi
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig:	Angst*, depression*, insomni, irritabilitet
Almindelig:	Affekt labilitet, uro, libidoforstyrrelser, humørændringer, søvnforstyrrelser
Ikke almindelig:	Aggression*, mordtanker*, panikanfald*, paranoia*, stofmisbrug*, selvmordstanker*, unormal adfærd, vrede, apati, forvirringstilstand, ændring i mentaltilstand, rastløshed
Sjælden:	Bipolar lidelse*, selvmord*, selvmordsforsøg*, auditive hallucinationer, visuelle hallucinationer, psykotisk dekomensation
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Svimmelhed*, hovedpine*
Almindelig:	Hypoæstesi*, paræstesi*, synkope*, amnesi, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsessvækkelse, migræne, parosmi, tremor, svimmelhed
Ikke almindelig:	Perifer neuropati, cognitive forstyrrelser, hyperæstesi, apati, tab af bevidsthed, svækkelse, neuralgi, præsynkope
Sjælden:	Cerebral iskæmi*, encefalopati
Øjne	
Almindelig:	Tørrø øjne, retinal ekssudat, sløret syn, forringet syn
Ikke almindelig:	Retinal iskæmi*, retinopati*, unormal følsomhed i øjet, konjunktiv blødning, konjunktivitis, smerter i øjet, øjenpruritus, hævede øjne, øjenlårsødem, øget tåresekretion, okulær hyperæmi, fotofobi
Sjælden:	Papil-ødem
Øre og labyrint	
Almindelig:	Tinnitus
Ikke almindelig:	Døvhed*, øregener, forringet hørelse
Hjerte	
Almindelig:	Palpitationer
Ikke almindelig:	Takykardi*, arytmi, kardiovaskulær sygdom
Sjælden:	Akut myokardie-infarkt*, atrie-fibrillering*, koronararteriesygdom*, perikarditis*, perikardial effusion
Vaskulære sygdomme	
Almindelig:	Hypotension*, hypertension
Ikke almindelig:	Dyb venøs trombose*, rødmen, bleghed, perifer kulde
Sjælden:	Venøs trombose

Systemorganklasse	Bivirkninger
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig:	Hoste*, dyspnø*
Almindelig:	Næseblod, stoppet næse, orofaryngeal smerte, luftvejsblokering, sinusblokering, hvæsende vejtrækning
Ikke almindelig:	Pleural smerte*, lungeembolisme*, tør hals, dysfoni, øget sekretion fra øvre luftveje, orofaryngeal blæredannelse
Sjælden:	Pleural fibrose*, ortopnø, respiratorisk svigt
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig:	Diarré*, kvalme*, opkastning*, tør mund, dysgeusi
Almindelig:	Mavesmerter*, smerter i øvre abdomen*, obstipation*, gastroøsofageal refluxsygdom*, hæmorrider*, mavegener, oppustet mave, anorektalt ubehag, aftøs stomatitis, keilitis, dyspepsi, flatulens, glossodyn, mundulceration, oral smerte, stomatitis, mundlidelser
Ikke almindelig:	Smerter i nedre abdomen*, gastritis*, pancreatitis*, analpruritus, colitis, dysfagi, misfarvet fæces, hyppige tarmbevægelser, gingival blødning, gingivale smerter, gingivitis, glossitis, tørre læber, odysofagi, proktalgi, rektal blødning, hypersekretion af spyt, følsomhed i tænder, tungemisfarvning, tungeulceration
Sjælden:	Pancreas-insufficiens
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig:	Hyperbilirubinæmi
Sjælden:	Cholecystitis
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig:	Alopeci, tør hud, pruritus, udslæt
Almindelig:	Dermatitis, eksem, erytem, hyperhidrose, natlige svedeture, perifert ødem, psoriasis, erytematøst udslæt, maculært udslæt, maculo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, hudlæsion
Ikke almindelig:	Fotosensitiv reaktion, hud ulcus, urticaria (se pkt. 4.4)
Ikke kendt	Angioødem (se pkt. 4.4), lægemiddelinduceret udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi
Almindelig:	Rygsmarter*, ekstremitetssmerter*, muskelspasmer, muskelsvækkelse, nakkesmerter
Ikke almindelig:	Muskuloskeletale brystsmarter*, arthritis, knoglesmerter, ledhævelser, muskuloskeletale smerter
Nyrer og urinveje	
Almindelig:	Pollakisuri
Ikke almindelig:	Dysuri, nocturi
Ikke kendt:	Nedsat nyrefunktion
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig:	Erektile dysfunktion
Ikke almindelig:	Amenorré, menorrhagi, metrorragi
Sjælden:	Aspermi

Systemorganklasse	Bivirkninger
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig:	Asteni*, kuldegysninger, træthed*, pyreksi*, influenza-lignende sygdom
Almindelig:	Ubehag i bryst*, bryst smerter*, utilpashed*, følelse af kropstemperaturændringer, tørhed af slimhinde, smerter
Ikke almindelig:	Følelse af at være unormal, nedsat heling, ikke-kardiale bryst smerter
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Vægttab
Ikke almindelig:	Hjertemislyd, forhøjet hjerterefrekvens
Ikke kendt:	Nedsat glomerulær filtrationshastighed
* Omfatter bivirkninger, der kan være alvorlige ifølge investigatoren af kliniske forsøgspersoner. † Da Victrelis bliver ordineret sammen med peginterferon alfa og ribavirin, henvises også til produktresuméerne for henholdsvis peginterferon alfa og ribavirin. ‡ Reaktioner på injektionsstedet er ikke medtaget, da Victrelis administreres oralt.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anæmi (se pkt. 4.4)

Anæmi blev observeret hos 49 % af forsøgspersonerne behandlet med kombinationen af Victrelis, peginterferon alfa-2b og ribavirin sammenlignet med 29 % af forsøgspersonerne behandlet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene. Victrelis blev forbundet med et øget fald i hæmoglobinkoncentration på 0,6 mmol/l (se pkt. 4.4). Det gennemsnitlige fald i hæmoglobinværdierne i forhold til baseline var større hos tidligere behandlede patienter end hos patienter, der ikke tidligere havde været i behandling. Dosismodifikation på grund af anæmi/hæmolytisk anæmi forekom dobbelt så ofte hos patienter, der blev behandlet med kombinationen af Victrelis med peginterferon alfa-2b og ribavirin (26 %) som hos dem, der blev behandlet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene (13 %). I kliniske forsøg var andelen af forsøgspersoner, der fik erythropoietin til behandling af anæmi 43 % (667/1.548) af forsøgspersonerne i de Victrelis-indeholdende arme sammenlignet med 24 % (131/547) af forsøgspersonerne, der kun fik peginterferon alfa-2b og ribavirin. Størstedelen af de anæmiske forsøgspersoner modtog erythropoietin når hæmoglobinniveauerne var $\leq 6,2$ mmol/l (10 g/dl). Andelen af forsøgspersoner, der fik transfusion til håndtering af anæmi var 3 % af forsøgspersonerne i de Victrelis-indeholdende arme sammenlignet med < 1 % af forsøgspersonerne, der kun fik peginterferon alfa-2b og ribavirin.

Neutrofiler (se pkt. 4.4)

Neutropeni var hyppigere blandt forsøgspersoner behandlet med Victrelis sammenlignet med forsøgspersoner, der kun fik peginterferon alfa-2b og ribavirin. Procentdelen af patienter med neutropeni grad 3-4 var højere hos boceprevirbehandlede patienter (29 %) end hos placebo-behandlede patienter (17 %) i kombination med peginterferon alfa-2b og ribavirin. Syv procent af de forsøgspersoner, der fik kombinationen af Victrelis og peginterferon alfa-2b og ribavirin havde neutrofil på $< 0,5 \times 10^9/l$ (grad 4 neutropeni) sammenlignet med 4 % af de forsøgspersoner, der fik peginterferon alfa-2b og ribavirin alene.

Kombineret brug med peginterferon alfa-2a, se specifikt afsnit under pkt. 4.4.

Trombocytter

Trombocytallene var nedsat for forsøgspersoner i de Victrelis-indeholdende arme (3 %) sammenlignet med forsøgspersoner, der kun fik peginterferon alfa-2b og ribavirin (1 %). I begge behandlingsarme havde cirrosepatienter højere risiko for at opleve grad 3-4 trombocytopeni sammenlignet med patienter, som ikke havde cirrose.

Andre laboratorieresultater

Tilføjelse af Victrelis til peginterferon alfa-2b og ribavirin var forbundet med højere forekomster af stigning i urat, triglycerider og kolesterol sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene.

Patienter med hiv co-infektion

Victrelis' sikkerhedsprofil hos hcv/hiv-1 co-inficerede patienter var generelt den samme som sikkerhedsprofilen hos mono-inficerede patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Raske frivillige har taget daglige doser på op til 3.600 mg i 5 dage uden ubehagelige symptomatiske bivirkninger.

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af Victrelis. Behandling af overdosering med Victrelis bør bestå af generel understøttende behandling, herunder monitorering af livstegn og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE12

Virkningsmekanisme

Boceprevir er en hcv NS3-protease-hæmmer. Boceprevir binder sig kovalent, men reversibelt, til det NS3-protease-aktive serin-center (Ser139) gennem en (alfa)-ketoamid funktionsgruppe og hæmmer virusreplikationen i hcv-inficerede værtsceller.

Antiviral aktivitet i cellekultur

Boceprevirs antivirale aktivitet er evalueret i en biokemisk analyse af langsomt bindende hæmmere af NS3-protease og i genotype 1a og 1b-hcv-replikonsystemer. IC₅₀- og IC₉₀-værdierne for boceprevir mod forskellige genotype 1b-replikoner, varierede fra henholdsvis 200 til 600 nM og 400 til 900 nM i en 72 timers cellekulturtest. Tab af replikon-RNA ser ud til at være af første orden med hensyn til behandlingstidspunktet. Behandling ved IC₉₀ i 72 timer resulterede i et 1 log₁₀-fald i replikon-RNA. Eksponering over længere tid resulterede i 2 log-fald i RNA-koncentrationen på dag 15. I et genotype 1a-replikon var IC₅₀- og IC₉₀-værdierne for boceprevir henholdsvis 900 nM og 1.400 nM.

Ved evaluering af forskellige kombinationer af boceprevir og interferon alfa-2b, som forårsagede 90 % hæmning af replikon-RNA, blev der påvist additiv effekt; der blev ikke påvist tegn på synergi eller antagonisme.

Resistens

Boceprevirs aktivitet mod hcv-genotype 1a-replikonet blev reduceret (2 - 6 gange) af følgende aminosyre-substitutioner i NS3-proteasedomænet: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K og V158I. Mere end 10 gange reduceret følsomhed over for boceprevir opstod ved aminosyresubstitutionerne R155T og A156S. Enkelt-substitutionerne V55I og D168N reducerede ikke følsomheden over for boceprevir. Følgende dobbelte aminosyre-substitutioner resulterede i mere end

10 gange reduceret følsomhed over for boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N og V36M+R155K.

Boceprevirs aktivitet mod hcv-genotype 1b-replikonet blev reduceret (2 - 8 gange) af følgende aminosyre-substitutioner in NS3-proteasedomænet: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M og M175L. Mere end 10 gange reduceret følsomhed over for boceprevir opstod ved aminosyre-substitutionerne A156S/T/V, V170A, R155W+A156G og V36M+R155K. Enkelt-substitutionen D168V reducerede ikke følsomheden over for boceprevir.

I en poollet analyse af forsøgspersoner, der ikke var tidligere behandlet, og forsøgspersoner hvor tidligere behandling havde svigtet, og som fik fire ugers peginterferon alfa-2b og ribavirin efterfulgt af boceprevir 800 mg tre gange dagligt, i kombination med peginterferon alfa-2b og ribavirin, i to fase III-studier, blev *post-baseline* RAVer påvist hos 15 % af samtlige forsøgspersoner. Hos boceprevir-behandlede forsøgspersoner, der ikke opnåede vedvarende virologisk respons (SVR), og hvis prøver blev analyseret, blev *post-baseline* RAVer påvist hos 53 %.

De hyppigst (> 25 % af forsøgspersonerne) påviste *post-baseline* RAVer hos disse forsøgspersoner var aminosyre-substitutionerne V36M (61 %) og R155K (68 %) hos forsøgspersoner inficeret med genotype 1a-vira og T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) og V170A (32 %) hos forsøgspersoner inficeret med genotype 1b-vira.

Hos forsøgspersoner behandlet med boceprevir blev interferonfølsomhed (defineret som $\geq 1 \log_{10}$ fald i viral-load i behandlingsuge 4) associeret med påvisning af færre RAVer. Blandt 6 % af disse forsøgspersoner blev RAVer påvist, sammenlignet med 41 % af forsøgspersonerne med $< 1 \log_{10}$ fald i viral-load i behandlingsuge 4 (med ringe interferonfølsomhed).

Hos forsøgspersoner behandlet med boceprevir, der ikke opnåede SVR og med analyserede *post-baseline*-prøver for RAVer, blev interferonfølsomhed associeret med påvisning af færre RAVer, hvor 31 % af disse forsøgspersoner havde *post-baseline* RAV sammenlignet med 69 % af forsøgspersonerne med $< 1 \log_{10}$ fald i viral-load i behandlingsuge 4.

RAVer blev målt hos 8 % af patienterne ved baseline efter populations-sekventering. Tilstedeværelsen af *baseline*-RAVer syntes ikke at have en afgørende association til behandlingsrespons hos de forsøgspersoner, der fik boceprevir og peginterferon alfa-2b og ribavirin.

Blandt patienter med ringe interferonrespons over for peginterferon alfa-2b/ribavirin i lead-in perioden på 4 uger forekom boceprevirs virkning dog at være reduceret for de, der ved baseline fik påvist varianterne V36M, T54S, V55A eller R155K. Forsøgspersoner med disse baseline-varianter og reduceret peginterferon alfa-2b/ribavirin respons repræsenterede ca. 1 % af det samlede antal forsøgspersoner, der var blevet behandlet med boceprevir.

En opfølgingsanalyse af boceprevir-behandlede forsøgspersoner, som ikke opnåede SVR, viste at populationen af vildtype virus steg, og størstedelen af de boceprevir-resistente varianter blev ikke-detekterbare over tid efter afsluttet boceprevir-behandling. Af de 314 behandlingsnaive og tidligere behandlede forsøgspersoner fra fase 2/3-studierne (P03523, P03659, P05216 og P05101), som ikke opnåede SVR, og hvor boceprevir-resistente varianter opstod under behandlingen, blev der hos 73 % (228/314) ikke længere målt RAVer ved boceprevir-resistens-associerede *loci* ved populationssekventering inden for 3 år efter behandling. Blandt varianterne var 91 % af V36M, 98 % af T54A, 71 % af T54S, 78 % af V55A, 76 % af R155K, 92 % af A156S, 96 % af I/V170A, 77 % af R155K+T54S og 95 % af R155K+V36M ikke-detekterbare ved populationssekventering. Mediantiden, før alle RAVer blev ikke-detekterbare, var 1,11 år.

Af de 314 forsøgspersoner var 230 inficeret med genotype 1a-hcv, og 84 var inficeret med genotype 1b-hcv. Hos 70 % (162/230) af genotype 1a-forsøgspersonerne blev der ikke længere detekteret RAVer ved boceprevir-resistens-associerede *loci* ved populationssekventering. Mediantiden, før alle RAVer blev ikke-detekterbare, var 1,17 år for genotype 1a. Mediantiderne, før de mest relevante

boceprevir-resistente varianter set hos genotype 1a-patienter (>10 %) blev ikke-detekterbare, var følgende: R155K+V36M: 0,69 år; V36M: 0,89 år; R155K+T54S: 1,05 år; R155K: 1,08 år; og T54S: 1,14 år. Til sammenligning blev der hos 79 % (66/84) af genotype 1b-forsøgspersonerne ikke længere detekteret RAVer ved boceprevir-resistens-associerede *loci* ved populationssekventering. Mediantiden, før alle RAVer blev ikke-detekterbare, var 1,04 år for genotype 1b. Mediantiderne, før de mest relevante boceprevir-resistente varianter set hos genotype 1b-patienter (>10 %) blev ikke-detekterbare, var følgende: I/V170A: 0,46 år; T54A: 0,47 år; V55A: 0,83 år; A156S: 0,89 år; og T54S: 1,11 år.

Virkning

Victrelis' effekt ved behandling af kronisk hepatitis C genotype 1-infektion blev undersøgt i fase III kliniske studier hos cirka 1.500 voksne forsøgspersoner, der ikke tidligere var behandlet (SPRINT-2), eller hvor tidligere behandling havde svigtet (RESPOND-2). Tilføjelsen af Victrelis til den aktuelle standardbehandling (peginterferon alfa og ribavirin) øgede i begge studier det vedvarende virologiske respons (SVR) i betydelig grad sammenlignet med den aktuelle standardbehandling. Det skal bemærkes, at retrospektive analyser af data fra de to pivotale undersøgelser har ført til dosisrekommendationer, der adskiller sig fra det undersøgte regime hos enkelte patient-sub-grupper.

Patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet

SPRINT-2 (P05216) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, der sammenlignede to behandlingsregimer med Victrelis 800 mg oralt tre gange dagligt i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uge subkutant og vægtbaseret dosering med ribavirin (600-1.400 mg/dag oralt fordelt på to daglige doser)] med PR alene hos voksne forsøgspersoner, der havde kronisk hepatitis C hcv genotype 1-infektion med detekterbare niveauer af hcv-RNA, og som ikke tidligere var blevet behandlet med interferon alfa. Forsøgspersonerne blev randomiseret i et 1:1:1 forhold i to kohorter (Kohorte 1 N= 938/ikke-sorter og Kohorte 2/sorter N=159) og stratificeret i henhold til hcv-genotype (1a eller 1b) og hcv-RNA viral-load (≤ 400.000 IE/ml vs. > 400.000 IE/ml) til en af følgende tre behandling arme:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 48 uger (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 uger efterfulgt af Victrelis 800 mg tre gange dagligt + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 24 uger. Forsøgspersonerne fortsatte derefter på forskellige regimer baseret på behandlingsuge 8 response guided therapy (Victrelis-RGT). Behandlingen i denne behandlingsarm var begrænset til 24 ugers behandling med Victrelis.
 - Hos forsøgspersoner med ikke-detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8 (tidlige respondenter), som også var negative til og med behandlingsuge 24, seponeredes behandlingen, og de indgik i opfølgningen ved kontrolbesøget i behandlingsuge 28.
 - Forsøgspersoner med detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8 eller anden efterfølgende behandlingsuge, men som efterfølgende var negative i behandlingsuge 24 (sene respondenter), blev under blinding skiftet til placebo ved kontrolbesøget i behandlingsuge 28 og fortsatte behandlingen med peginterferon alfa-2b + ribavirin i yderligere 20 uger til en samlet behandlingsvarighed på 48 uger.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i fire uger efterfulgt af Victrelis 800 mg 3 gange dagligt + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 44 uger (Victrelis-PR48).

Hos alle forsøgspersoner med detekterbart hcv-RNA i plasma i behandlingsuge 24 blev behandlingen seponeret. Vedvarende virologisk respons (SVR) over for behandlingen blev defineret som ikke-detekterbart¹ plasma-hcv-RNA i opfølgningsuge 24.

¹ I kliniske forsøg blev hcv-RNA i plasma målt med en Roche COBAS Taqman test med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantifikationsgrænse på 25 IE/ml.

Tilføjelse af Victrelis til peginterferon alfa-2b og ribavirin øgede SVR signifikant sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene i den samlede kohorte (63 % til 66 % i Victrelis-indeholdende arme vs. 38 % i PR48-kontrol) for randomiserede forsøgspersoner, der fik mindst én dosis studiemedicin (Full Analysis Set population) og reducerede behandlingstiden til 28 uger for tidlige respondenter (se tabel 4). En sekundær analyse af forsøgspersoner, som fik mindst én dosis Victrelis eller placebo efter fire ugers lead-in med peginterferon alfa-2b og ribavirin (Modified-Intent-to-Treat population), viste SVR-rater i den samlede kohorte på 67 % til 68 % i Victrelis-indeholdende arme vs. 40 % for PR48-kontrol.

Tabel 4
Vedvarende virologisk respons (SVR)^{*}, afslutning af behandling (EOT) og tilbagefaldsrater[†] hos patienter, der ikke tidligere har været i behandling

Studiekohorter	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Alle forsøgspersoner[§]	n=368	n=366	n=363
SVR[‡] % (n/N)	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
95 % konfidensinterval	(58,4; 68,2)	(61,3; 71,0)	(32,8; 42,7)
EOT (Ikke-detekterbart hcv-RNA) % (n/N)	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
95 % konfidensinterval	(66,3; 75,6)	(71,3; 80,1)	(47,5; 57,8)
Tilbagefald[†] % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
95 % konfidensinterval	(5,8; 12,9)	(5,6; 12,5)	(16,0; 28,3)
[*] Full Analysis Set (FAS) bestod af alle randomiserede forsøgspersoner (N=1.097), som fik mindst én dosis studiemedicin (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Gennemsnitsalderen for de randomiserede forsøgspersoner var 49,1 år. Racefordelingen blandt forsøgspersonerne var således: 82 % hvide, 14 % sorte, 2 % asiater, 1 % multirace, 1 % indianere eller indfødte fra Alaska. Kønfordelingen af forsøgspersoner var 60 % mænd og 40 % kvinder. [†] Tilbagefaldsraten var mængden af forsøgspersoner med ikke-detekterbart hcv-RNA ved behandlingsafslutning (EOT) og detekterbart hcv-RNA ved afslutning af opfølgningsperioden (EOF) blandt de forsøgspersoner, som var ikke-detekterbare ved EOT, og som ikke manglede EOF-data. [‡] SVR: defineret som ikke-detekterbart[†] hcv-RNA i plasma i opfølgningsuge (FW) 24. Hvis andre hcv-RNA-værdier var tilgængelige efter FW 24, blev den sidst tilgængelige værdi i perioden efter FW 24 anvendt. Hvis der ikke forelå sådanne værdier i og efter FW 24, blev FW 12-værdien anvendt. SVR-raterne (med "manglende=svigt"-metoden) var næsten identiske med værdierne i tabellen: 37 % for Kontrol; 62 % for Victrelis-RGT, 65 % for Victrelis-PR48. [§] Antallet af forsøgspersoner med cirrose er begrænset (hvor 40 ud af de 53 forsøgspersoner blev behandlet med Victrelis).			

Interferon-følsomhed (defineret som $\geq 1 \log_{10}$ fald i viral-load i behandlingsuge 4) var prædiktiv for SVR. Hos forsøgspersoner, som udviste interferonfølsomhed i behandlingsuge 4 resulterede behandling med kombinationen af Victrelis og peginterferon alfa-2b og ribavirin i en SVR-rate på 79-81 % sammenlignet med 51 % hos forsøgspersoner, der fik standardbehandling. Hos forsøgspersoner med $<1 \log_{10}$ fald i viral-load i behandlingsuge 4 (ringe interferonfølsomhed), resulterede behandling med kombinationen af Victrelis og peginterferon alfa-2b og ribavirin i SVR-rater på henholdsvis 28-38 % sammenlignet med 4 % hos forsøgspersoner, der havde fået standardbehandling.

Vedvarende virologisk respons (SVR) hos patienter, der fik samme behandling indtil behandlingsuge 28

Tabel 5 viser vedvarende virologisk respons per behandlingsarm hos ikke tidligere behandlede patienter, der var tidlige og sene respondenter, og som fik samme behandling indtil behandlingsuge

¹ I kliniske forsøg blev hcv-RNA i plasma målt med en Roche COBAS Taqman test med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantifikationsgrænse på 25 IE/ml.

28. 57 % (208/368) af forsøgspersonerne i Victrelis-RGT-armen og 56 % (204/366) af forsøgspersonerne i Victrelis-PR48-armen havde ikke-detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8 sammenlignet med 17 % (60/363) af forsøgspersonerne i PR-armen.

Tabel 5

Vedvarende virologisk respons (SVR), behandlingsafslutning (EOT) og tilbagefald hos ikke tidligere behandlede patienter (tidlige og sene respondenter)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktestimat for forskellen (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 % konfidensinterval]
Tidlige respondenter (N=323)			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
EOT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Tilbagefald %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Sene respondenter (N=141)			
SVR %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/72)	-9,2 [-24,4; 6,3]
EOT %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Tilbagefald %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Som en konservativ forholdsregel set i lyset af de begrænsede data hos behandlingsnaive patienter - sene respondenter - anbefales det som en sikkerhedsforanstaltning at forlænge behandlingsvarigheden af tre-stofbehandlingen til 32 uger sammenlignet med den undersøgte varighed på 24 uger af tre-stofbehandlingen til en samlet behandlingsvarighed på 47 uger.

Patienter med hiv co-infektion

P05411 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase-II studie, hvor Victrelis 800 mg oralt 3 gange dagligt i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uge subkutant og vægtbaseret dosering med ribavirin (600-1.400 mg/dag oralt)] blev sammenlignet med PR alene hos forsøgspersoner, der var co-inficeret med hiv og hcv genotype-1, og som ikke tidligere var blevet behandlet for kronisk hcv-infektion. Forsøgspersonerne blev behandlet med PR i 4 uger efterfulgt af 44 uger med Victrelis eller placebo og PR. Forsøgspersonerne blev behandlet med et antiretroviralt regimen og havde stabil hiv-sygdom (hiv-1 viral load < 50 kopier/ml og CD4-tal ≥ 200 celler/µl). Hovedparten af forsøgspersonerne (87 %; 85/98) tog en ritonavir-boostet hiv-proteasehæmmer i kombination med hiv nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI'er). Den hyppigste hiv-proteasehæmmer var atazanavir efterfulgt af lopinavir og darunavir. Forsøgspersonerne blev randomiseret i et 2:1 forhold og stratificeret på baggrund af cirrose/fibrose og hcv-RNA (< 800.000 IE/ml versus ≥ 800.000 IE/ml) ved *baseline*.

SVR-raten var 62,5 % (40/64) hos forsøgspersoner, der var blevet behandlet med Victrelis i kombination med PR, og 29,4 % hos forsøgspersoner, der var blevet behandlet med PR alene (se tabel 6).

Hos det begrænsede antal co-inficerede forsøgspersoner, der ikke opnåede SVR, og hvor der var foretaget sekventering af populationen, var prævalensen af post-*baseline* RAV'er højere end hos mono-inficerede forsøgspersoner i SPRINT-2 studiet.

Tabel 6

Vedvarende virologisk respons (SVR)^{*}, afslutning af behandling (EOT) og hcv-tilbagefaldsrate[†] hos tidligere ubehandlede forsøgspersoner med hiv co-infektion

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

* Fuldt analysesæt (*Full Analysis Set*) bestod af alle randomiserede forsøgspersoner (N=98), der fik mindst én dosis studiemedicin (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Gennemsnitsalderen for de randomiserede forsøgspersoner var 43,6 år. Racefordelingen blandt forsøgspersonerne var: 82 % hvide, 18 % ikke-hvide, 14 % sorte, 3 % asiater, 1 % af blandet race. Kønsfordelingen af forsøgspersoner var 69 % mænd og 31 % kvinder. Studiet omfattede 5 forsøgspersoner med cirrose, hvoraf 4 var i Victrelis-armen.

[†] Tilbagefaldsrate for hcv var mængden af forsøgspersoner med ikke-detekterbart hcv-RNA ved behandlingsafslutning (EOT) og detekterbart hcv-RNA ved afslutning af opfølgningsperioden (EOF) blandt forsøgspersoner, der ikke var detekterbare ved EOT og som ikke manglede EOF-data.

[‡] SVR: defineret som ikke-detekterbart¹ plasma hcv-RNA ved opfølgningsuge (FW) 12. Den sidste tilgængelige værdi i perioden op til og efter FW 24. Hvis der ikke er en sådan værdi, overføres FW-12-værdien.

Patienter med svigt af tidligere behandling: patienter med tidligere delvis respons og patienter med tilbagefald efter behandling med interferon og ribavirin

RESPOND-2 (P05101) var et randomiseret, dobbeltblindet studie med parallelle grupper, der sammenlignede to behandlingsregimer med Victrelis 800 mg oralt tre gange dagligt i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uge subkutant og vægtbaseret ribavirin (600 – 1.400 mg to gange dagligt) oralt fordelt på to daglige doser] sammenlignet med PR alene hos voksne forsøgspersoner med kronisk hepatitis C hcv genotype 1-infektion med påvisning af interferonfølsomhed (historisk defineret som fuld hcv-RNA viral-load $\geq 2 \log_{10}$ i uge 12 eller ikke-detekterbart hcv-RNA ved afslutning af tidligere behandling med efterfølgende detekterbart hcv-RNA i plasma), og hvor tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin havde svigtet. Null-responders (historisk defineret som fuld hcv-RNA-viral-load $< 2 \log_{10}$ i uge 12 ved tidligere behandling) blev udelukket. Forsøgspersonerne blev randomiseret i et 1:2:2 forhold og stratificeret på basis af respons på tidligere kvalificerende regimen (patienter med tilbagefald vs. delvis respons) og i henhold til hcv-subtype (1a vs. 1b) til en af følgende behandlingsarme:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 48 uger (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 uger efterfulgt af Victrelis 800 mg tre gange dagligt + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 32 uger. Forsøgspersonerne fortsatte derefter på forskellige regimer baseret på behandlingsuge 8 response guided therapy (Victrelis-PR48). Behandlingen i denne behandlingsgruppe var begrænset til 32 ugers behandling med Victrelis.
 - Hos forsøgspersoner med ikke-detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8 (tidlige respondenter) og behandlingsuge 12 afsluttedes behandlingen ved kontrolbesøget i behandlingsuge 36.
 - Forsøgspersoner med detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8, som efterfølgende havde ikke-detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 12 (sene respondenter), blev under blinding skiftet til placebo ved kontrolbesøget i behandlingsuge 36 og fortsatte behandlingen med peginterferon alfa-2b + ribavirin i yderligere 12 uger til en samlet behandlingsvarighed på 48 uger.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin i 4 uger efterfulgt af Victrelis 800 mg 3 gange dagligt + peginterferon alfa-2b + ribavirin i 44 uger (Victrelis-PR48).

¹ I kliniske forsøg blev hcv-RNA i plasma målt med en Roche COBAS Taqman[®] test med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantifikationsgrænse på 25 IE/ml.

Hos alle forsøgspersoner med detekterbart hcv-RNA i plasma i behandlingsuge 12 blev behandling seponeret. Vedvarende virologisk respons (SVR) på behandlingen blev defineret som ikke-detekterbart¹ plasma hcv-RNA i behandlingsuge 24.

Tilføjelse af Victrelis til peginterferon alfa-2b og ribavirin øgede SVR signifikant sammenlignet med peginterferon alfa-2b og ribavirin alene (59 % til 66 % i Victrelis-indeholdende arme vs. 21 % i PR48-kontrol) hos randomiserede forsøgspersoner, der fik mindst én dosis studiemedicin (Full Analysis Set population) og reducerede behandlingstiden til 36 uger for mange tidligere svigtede behandlinger (se tabel 7). En sekundær analyse af forsøgspersoner, som fik mindst én dosis Victrelis eller placebo efter fire ugers lead-in med peginterferon alfa-2b og ribavirin (Modified-Intent-to-Treat population), viste SVR-rater på 61 % til 67 % i Victrelis-indeholdende arme sammenlignet med 22 % for PR48-kontrol.

Opnåelse af SVR blev associeret med forsøgspersonens respons på behandlingen med peginterferon alfa-2b og ribavirin, hvad enten dette blev defineret ved klassificering af respons på tidligere behandling eller ved et fald i hcv-RNA i behandlingsuge 4 (se tabel 7). Behandlingsuge 4-responset var en bedre prediktor for SVR sammenlignet med responset på tidligere behandling og muliggjorde bestemmelse af forsøgspersonens on-treatment interferonfølsomhed.

Tabel 7
Vedvarende virologisk respons (SVR)^{*}, afslutning af behandling (EOT) og tilbagefaldsrate^{} hos patienter med svigt af tidligere behandling**

			Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Alle forsøgspersoner [§]		SVR ^{††} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
		95 % konfidensinterval	(51,5; 66,2)	(59,2; 73,8)	(12,3; 30,2)
		EOT % (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)
		95 % konfidensinterval	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)
		Tilbagefald ^{**} % (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
		95 % konfidensinterval	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)
Tidligere behandlings- respons	Tidligere delvis respons ^{***}	SVR ^{††} % (n/N)	7 (2/29)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT % (n/N)	10 (3/29)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Tilbagefald ^{**} % (n/N)	33 (1/3)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Tidligere tilbage- fald [†]	SVR ^{††} % (n/N)	29 (15/51)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT % (n/N)	43 (22/51)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Tilbagefald ^{**} % (n/N)	32 (7/22)	10 (9/86)	32 (7/22)
Lead-in- respons [‡] (virus- mængde- reduktion)	< 1-log ₁₀ fald	SVR ^{††} % (n/N)	0 (0/12)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT % (n/N)	0 (0/12)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Tilbagefald ^{**} % (n/N)	0 (0/0)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥ 1-log ₁₀ fald	SVR ^{††} % (n/N)	25 (17/67)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT % (n/N)	37 (25/67)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Tilbagefald ^{**} % (n/N)	32 (8/25)	9 (9/99)	32 (8/25)

	Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
* Fuldt analysesæt (<i>Full Analysis Set</i>) bestod af alle randomiserede forsøgspersoner (N=403), der fik mindst én dosis studiemedicin (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Gennemsnitsalderen for de randomiserede forsøgspersoner var 52,7 år. Racefordelingen blandt forsøgspersonerne var således: 85 % hvide, 12 % sorte, 1 % asiater, < 1 % multirace, < 1 % indfødte hawaiianere eller andre Stillehavs-øboere. Kønfordelingen af forsøgspersoner var 67 % mænd og 33 % kvinder. ** Tilbagefaldsraten var mængden af forsøgspersoner med ikke-detekterbart hcv-RNA ved behandlingsafslutning (EOT) og detekterbart hcv-RNA ved afslutning af opfølgningsperioden (EOF) blandt forsøgspersoner, der ikke var detekterbare ved EOT og som ikke manglede EOF-data. *** Tidligere delvis respons = forsøgsperson, der ikke opnåede SVR efter mindst 12 ugers tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin, men hvor et ≥ 2 log₁₀-fald i hcv-RNA blev påvist i uge 12 og som havde detekterbart hcv-RNA ved afslutningen af behandlingen (EOT). † Tidligere tilbagefald = forsøgsperson, der ikke opnåede SVR efter mindst 12 ugers tidligere behandling med peginterferon alfa og ribavirin, men havde ikke-detekterbart hcv-RNA ved afslutning af behandlingen. ‡ 11 forsøgspersoner manglede behandlingsuge 4 evaluering (hcv-RNA) og blev ikke inkluderet i Lead-In-respons-resultaterne. ‡‡ SVR: defineret som ikke-detekterbart¹ hcv-RNA i plasma i opfølgningsuge (FW) 24. Hvis andre hcv-RNA-værdier var tilgængelige efter FW 24, blev den sidst tilgængelige værdi i perioden efter FW 24 anvendt. Hvis der ikke forelå sådanne værdier i og efter FW 24, blev FW 12-værdien anvendt. SVR-rater (med "manglende=svigt"-metoden) var 17/80 [21,3 %] for PR48, 94/162 [58,0 %] for Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %] for Victrelis-PR48. § Antallet af forsøgspersoner med cirrose er begrænset (hvor 39 ud af de 49 forsøgspersoner blev behandlet med Victrelis).			

Vedvarende virologisk respons (SVR) hos patienter, der har fået samme behandling indtil uge 36

Tabel 8 viser vedvarende virologisk respons per behandlings-arm hos patienter med tidligere behandlingssvigt og som var tidlige respondenter (ikke-detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8) og sene respondenter (detekterbart hcv-RNA i behandlingsuge 8, men efterfølgende ikke-detekterbart) og som fik samme behandling indtil uge 36.

Tabel 8

Vedvarende virologisk respons (SVR), behandlingsafslutning (EOT) og tilbagefald hos patienter, hvor tidligere behandling har svigtet (tidlige og sene respondenter)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punktestimat for forskellen (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 % KONFIDENSINTERVAL]
Tidlige respondenter (N=144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Tilbagefald %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Sene respondenter (N=75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Tilbagefald %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

¹ I kliniske forsøg blev hcv-RNA i plasma målt med en Roche COBAS Taqman test med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantifikationsgrænse på 25 IE/ml.

Som en konservativ forholdsregel set i lyset af de begrænsede data hos behandlingserfarne patienter - tidlige respondenter - anbefales det at forlænge den samlede behandlingsvarighed til 48 uger sammenlignet med den undersøgte varighed på 36 ugers samlet behandlingsvarighed (undersøgt RGT) med en konsolideringsfase med peginterferon ribavirin på 12 uger efter afslutningen af tre-stofbehandlingen i uge 36.

Et studie med peginterferon alfa-2a hos behandlingserfarne patienter gav konsistente resultater sammenlignet med P05101-studiet (se pkt. 4.4).

Patienter, hvor tidligere behandling har svigtet: null-responders, patienter med tidligere delvis respons og patienter med tilbagefald på behandling med interferon og ribavirin

PROVIDE (P05514) var et open-label, single-arm studie med Victrelis 800 mg oralt tre gange dagligt i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uge subkutan og vægtbaseret ribavirin (600 – 1.400 mg) oralt fordelt på to daglige doser] hos voksne forsøgspersoner med kronisk hepatitis C (hcv) genotype 1-infektion, der ikke opnåede SVR i PR kontrol armene i tidligere Fase 2- og 3-studier af kombinationsbehandling med Victrelis. Forsøgspersoner, der deltog i PROVIDE inden for 2 uger efter den sidste dosis PR i primærstudiet fik Victrelis 800 mg tre gange dagligt + PR i 44 uger. Forsøgspersoner, der ikke kunne indrulleres i dette studie inden for 2 uger, fik PR i 4 uger efterfulgt af Victrelis 800 mg tre gange dagligt + PR i 44 uger.

Forsøgspersonerne indbefattede 62 % (104/168) genotype 1a og 38 % (63/168) genotype 1b. Ti procent af forsøgspersonerne (17/168) var cirrotiske, herunder 3 (6 %) tidligere null-responders, 2 (7 %) med tidligere tilbagefald og 12 (14 %) med tidligere delvis respons.

SVR-rater for de forsøgspersoner, som fik mindst en dosis studiemedicin (Intent-to-Treat population), er vist i tabel 9. SVR-rater for de forsøgspersoner, som fik mindst en dosis Victrelis (dvs. fraregnet de patienter, der udgik under PR lead-in-perioden), er 41 % for null-responders, 67 % for forsøgspersoner med delvis respons og 96 % for forsøgspersoner med tilbagefald.

Tabel 9

Rater for vedvarende virologisk respons (SVR)*, afslutning af behandling (EOT) og tilbagefald** hos forsøgspersoner, hvor tidligere behandling har svigtet

	Null-responders*** i det primære studie (52)	Delvis respons**** i det primære studie (85)	Tilbagefald† i det primære studie (29)	Alle (168)
SVR[§] % (n/N)	38 % (20/52)	67 % (57/85)	93 % (27/29)	63 % (106/168)
EOT % (n/N)	44 % (23/52)	82 % (70/85)	97 % (28/29)	73 % (123/168)
Tilbagefald** % (n/N)	13 % (3/23)	15 % (10/67)	0 % (0/27)	11 % (13/119)

* Intent-to-Treat-populationen (ITT) bestod af alle forsøgspersoner (N=168), som fik mindst en dosis studiemedicin (peginterferon alfa-2b, ribavirin eller Victrelis). Racefordelingen hos forsøgspersonerne var som følger: 84 % hvide, 13 % sorte, 2 % asiater og 1 % andre.

† Kønfordelingen hos forsøgspersonerne var 67 % mænd og 33 % kvinder.

**Tilbagefaldsraten var den andel af forsøgspersonerne, der havde ikke-detekterbart hcv-RNA ved afslutning af behandlingen (EOT) og detekterbart hcv-RNA ved afslutning af follow-up-perioden (EOF) blandt de forsøgspersoner, som var ikke-detekterbare ved EOT, og hvor der ikke manglede EOF-data.

*** Null-responder: forsøgsperson, som havde et hcv-RNA-fald, der var mindre end 2-log_{10} , i behandlingsuge 12 med peginterferon alfa-2b og ribavirin.

**** Delvis respons: forsøgsperson, som ikke opnåede SVR efter mindst 12 ugers tidligere behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin, men som viste et fald på $\geq 2 \log_{10}$ i hcv-RNA i uge 12 og havde detekterbart hcv-RNA ved afslutningen af behandlingen (EOT).

† Tilbagefald: forsøgsperson, som ikke opnåede SVR efter mindst 12 ugers tidligere behandling med peginterferon alfa-2b og ribavirin, men som havde ikke-detekterbart hcv-RNA ved afslutningen af behandlingen.

§ SVR: defineret som ikke-detekterbart¹ hcv-RNA i plasma ved opfølgningsuge (FW) 24. Hvis andre hcv-RNA-værdier var tilgængelige efter FW 24, blev den sidst tilgængelige værdi i perioden efter FW 24 anvendt. Hvis der ikke forelå sådanne værdier i og efter FW 24, blev FW 12-værdien anvendt.

Data for langtidsvirkning

Et 3-års opfølgningsstudie med forsøgspersoner, som opnåede SVR med et Victrelis-baseret regime, viste, at >99% (693/696) af patienterne opretholdt deres SVR (intet tilbagefald) i hele den tilgængelige opfølgningsperiode (gennemsnitsvarighed 3,4 år).

Eksplosativ farmakogenomisk analyse af IL28B i fase 3-studier af Victrelis

En genetisk variant tæt ved genet som koder for interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, en C til T ændring) er en stærk indikator for peginterferon alfa-2b/ribavirin-respons. *IL28B* rs12979860 blev genotypebestemt hos 653 af 1.048 (62 %) forsøgspersoner i SPRINT-2 (ikke tidligere behandlede) og 259 ud af 394 (66 %) forsøgspersoner i RESPOND-2 (tidligere behandlingssvigt) [se pkt. 5.1 for beskrivelse af de kliniske forsøg]. Resultatet af denne retrospektive sub-gruppeanalyse bør fortolkes med forsigtighed på grund af det lille udsnit og potentielle forskelle af populationen i sub-studiepopulationen i forhold til den samlede forsøgspopulation.

Den gavnlige effekt af tilføjelsen af Victrelis til to-stofbehandlingen hos C/C patienter vil afhænge af sandsynligheden for, at der opnås SVR med to-stofbehandlingen alene. Hos C/C-patienter der fik tre-stofbehandling havde 89 % behandlingsnaive ikke-detekterbart hcv-RNA ved behandlingsuge 8 og var dermed egnede til kortere behandlingsvarighed sammenlignet med 52 % af behandlingsnaive, der ikke havde genotype C/C.

Tabel 10
Vedvarende virologisk respons (SVR) rater efter *IL28B* rs12979860 genotype

Klinisk studie	<i>IL28B</i> rs12979860 Genotype	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (ikke tidligere behandlede forsøgspersoner)	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 (forsøgspersoner med svigt af tidligere behandling)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

*Se pkt. 5.1 for beskrivelser af kliniske forsøg for hver behandlings-arm.

¹ I kliniske forsøg blev hcv-RNA i plasma målt med en Roche COBAS Taqman test med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantifikationsgrænse på 25 IE/ml.

Det undersøges i øjeblikket, hvorvidt tidlig virus-respons i behandlingen og/eller IL28B genotype med sikkerhed vil kunne identificere de patienter, der sandsynligvis ikke vil få signifikant fordel af tilføjelse af boceprevir (højere SVR-rater eller kortsigtet behandlingsvarighed) til to-stofbehandlingen.

Reduktion af ribavirindosis versus erythropoietin i behandlingen af anæmi hos tidligere ubehandlede personer

Et randomiseret åbent studie med parallelle arme (P06086) blev udført for at sammenligne to strategier til behandling af anæmi (erythropoietin versus reduktion af ribavirindosis) hos 687 forsøgspersoner, herunder 60 cirrosepatienter, med tidligere ubehandlet CHC genotype 1-infektion. Disse var blevet anæmiske under behandling med Victrelis 800 mg oralt 3 gange dagligt i kombination med PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/uge subkutant og vægtbaseret oral ribavirin (600-1.400 mg) fordelt på to daglige doser].

Hvis serumhæmoglobin fortsatte med at falde til $\leq 5,3$ mmol/l ($\leq 8,5$ g/dl), kunne forsøgspersonerne få behandling med ekstra anæmi-interventioner, herunder anvendelse af erythropoietin eller reduktion af ribavirindosis.

SVR-raterne hos forsøgspersoner, der var randomiseret til reduktion af ribavirindosis og til at få erythropoietin, var sammenlignelige.

Tabel 11

Vedvarende virologisk respons (SVR)* og tilbagefaldsrater[†] ved reduktion af ribavirindosis versus erythropoietin i behandlingen af anæmi hos tidligere ubehandlede personer

	Forsøgspersoner randomiseret til reduktion af ribavirindosis (N=249)	Forsøgspersoner randomiseret til erythropoietin (N=251)
SVR [‡] % (n/N)	71,5 % (178/249)	70,9 % (178/251)
Tilbagefald % (n/N)	9,7 % (19/196)	9,6 % (19/197)

* Fuldt analysesæt (Full Analysis Set) bestod af alle forsøgspersoner, der blev anæmiske (serumhæmoglobin $\leq$ ca. 6,2 mmol/l (≤ 10 g/dl) i behandlingsperioden), og som blev randomiseret til enten reduktion af ribavirindosis eller erythropoietin (N=500). Gennemsnitsalderen for de randomiserede forsøgspersoner var 49 år. Racefordelingen blandt forsøgspersonerne var: 77 % hvide, 19 % sorte og 4 % andre. Kønfordelingen var 37 % mænd og 63 % kvinder.

[†] Tilbagefaldsraten var andelen af forsøgspersoner med ikke-detekterbart hcv-RNA ved behandlingsafslutning (EOT) og detekterbart hcv-RNA ved afslutning af opfølgningsperioden (EOF) blandt de forsøgspersoner, som var ikke-detekterbare ved EOT, og hvor der ikke manglede EOF-data.

[‡] SVR: defineret som ikke-detekterbart¹ hcv-RNA i plasma i opfølgningsuge (FW) 24. Hvis andre hcv-RNA-værdier var tilgængelige efter FW 24, blev den sidst tilgængelige værdi i perioden efter FW 24 anvendt. Hvis der ikke forelå sådanne værdier i og efter FW 24, blev FW 12-værdien anvendt. SVR-raterne (med "manglende=svigt"-metoden) var identiske med raterne i tabellen: 69,9 % (174/249) for forsøgspersoner randomiseret til reduktion af ribavirindosis; 68,5 % (172/251) for forsøgspersoner randomiseret til erythropoietin.

Hos 77 forsøgspersoner blev ribavirindosis reduceret (≥ 5 trin) for at behandle anæmi. For de fleste af forsøgspersonerne (n=54) var den laveste ribavirin-dosis i mindst 14 dage ≥ 600 mg/dag. Et begrænset antal forsøgspersoner (n=12) fik ≤ 200 mg/dag ribavirin i mindst 14 dage.

¹ I kliniske studier blev hcv-RNA i plasma målt med en RocheCOBAS Taqman test med en detektionsgrænse på 9,3 IE/ml og en kvantificeringsgrænse på 25 IE/ml.

Seponeringsraten på grund af anæmi var 2 % (5/249) hos forsøgspersoner randomiseret til reduktion af ribavirindosis og 2 % (6/251) hos de forsøgspersoner, der var randomiseret til erythropoietin. Transfusionsraten var 4 % (10/249) hos forsøgspersoner randomiseret til reduktion af ribavirindosis og 2 % (5/251) hos forsøgspersoner randomiseret til erythropoietin.

Brugen af erythropoiese-stimulerende lægemidler var forbundet med øget risiko for tromboemboliske hændelser herunder lungeemboli, akut myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse og dyb venetrombose.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har fremsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Victrelis hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved kronisk viral hepatitis C (se pkt 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Boceprevir blev absorberet efter oral administration med en median T_{maks} på 2 timer. Steady state AUC, C_{maks} og C_{min} steg mindre end dosis-proportionelt og de enkelte eksponeringer overlappede i betydelig grad hinanden ved 800 mg og 1.200 mg, hvilket tyder på reduceret absorption ved højere doser. Akkumulering er minimal og farmakokinetisk steady state opnås efter cirka 1 dag med dosering tre gange daglig.

Hos raske forsøgspersoner, der fik 800 mg tre gange dagligt alene, blev boceprevir-medicineksponeringen karakteriseret ved AUC(τ) på 6.147 ng.t/ml, C_{maks} på 1.913 ng/ml, og C_{min} på 90 ng/ml. Farmakokinetiske resultater var de samme hos raske forsøgspersoner som hos hcv-inficerede forsøgspersoner.

Victrelis' absolutte biotilgængelighed er ikke undersøgt.

Virkning af mad på oral absorption

Victrelis skal tages sammen med mad. Mad forøgede eksponeringen til boceprevir med op til 60 % ved dosering på 800 mg tre gange daglig, når det blev taget sammen med et måltid i forhold til i fastende tilstand. Biotilgængeligheden af boceprevir er uafhængig af typen af måltid (f.eks. højt fedtindhold vs. lavt fedtindhold) eller om det bliver indtaget 5 minutter før et måltid, under et måltid eller umiddelbart efter måltidet.

Fordeling

Boceprevir har en gennemsnitlig distributionsvolumen (V_d/F) på cirka 772 l i steady state. Bindingen til humane plasmaproteiner er cirka 75 % efter en enkeltdosis af Victrelis på 800 mg. Boceprevir administreres som en omtrent ligelig blanding af to diastereomere, der hurtigt interkonverterer i plasma. Ved steady-state var eksponeringsforholdet for de to diastereomere ca. 2:1, hvor den dominerende diastereomer var farmakologisk aktiv.

Biotransformation

In vitro-studier indikerer, at boceprevir primært gennemgår metabolisme gennem den aldo-keto-reduktase (AKR)-medierede vej til keton-reducerede metabolitter, der er inaktive over for hcv. Efter en 800 mg oral enkeltdosis af ^{14}C -boceprevir var majoriteten af cirkulerende metabolitter en diastereomerisk blanding af keton-reducerede metabolitter med en gennemsnitlig eksponering, der var cirka 4-gange større end den for boceprevir. Boceprevir gennemgår også, i mindre grad, oxidativ metabolisme medieret af CYP3A4/5.

Elimination

Boceprevir bliver elimineret med en gennemsnitlig plasma-halveringstid ($t_{1/2}$) på cirka 3,4 timer. Boceprevir har en gennemsnitlig fuldstændig krops-clearance (CL/F) på cirka 161 l/t. Efter en 800 mg oral enkeltdosis på ^{14}C -boceprevir blev cirka 79 % og 9 % af dosis udskilt i henholdsvis fæces og urin, og cirka 8 % og 3 % af det doserede radioaktive-kulstof blev elimineret som boceprevir i fæces og urin. Data indikerer, at boceprevir primært bliver elimineret af leveren.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

I et studie med patienter med forskellige grader af stabil, kronisk nedsat leverfunktion (let, moderat og alvorlig) blev der ikke fundet klinisk signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre, og der kræves ingen dosisjustering. For yderligere information om brugen af Victrelis hos patienter med fremskreden leversygdom se pkt. 4.4.

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre mellem patienter med slutstadium nyresygdom (ESRD) og raske forsøgspersoner. Boceprevir elimineres ikke ved dialyse. Der kræves ingen dosisjustering hos disse patienter eller hos patienter med nogen grad af nedsat nyrefunktion.

Køn

Der er ikke observeret kønsrelaterede farmakokinetiske forskelle hos voksne patienter i fase III-studierne.

Race

Populations-farmakokinetisk analyse af Victrelis indikerede, at race ikke havde nogen effekt på eksponering.

Alder

Populations-farmakokinetisk analyse af Victrelis indikerede, at alder ikke havde nogen effekt på eksponering.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I et *in vitro*-studie med hunde-Purkinje-fibre forlængede boceprevir varigheden af aktionspotentialer med invers frekvensafhængighed; den kliniske relevans er fortsat uvis.

I toksicitetsstudier med gentagen dosering viste boceprevir testikeldegeneration hos rotter ved systemisk eksponering, der var lavere end hos mennesker ved den anbefalede humane terapeutiske dosis. Dette er ikke set hos mus eller aber.

Boceprevir var ikke genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-tests, herunder tests for bakteriel mutagenicitet, perifere humane blodlymfocytter og mikronukleært test hos mus.

I 2-årige karcinogenicitetsstudier sås ingen karcinogenicitet, men der var øget incidens af hepatocellulære adenomer hos mus, hvilket ikke var statistisk signifikant, ved systemiske eksponeringer, der var 5,7 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske dosis. Der sås ingen karcinomer eller adenomer hos rotter. De hepatocellulære tumorer anses for at være forårsaget af enzyminduktion og er derfor ikke relevant for mennesker.

Boceprevir/lægemiddelderiveret materiale blev overført til mælken hos lakterende rotter. Eksponering over for boceprevir hos diende spædbørn estimeres til at være mindre end 1 % af dosis.

Hos rotter inducerede boceprevir en reversibel effekt på fertilitet og tidlig embryonisk udvikling hos hunrotter ved eksponeringer, der var 1,2 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske dosis. Nedsat fertilitet sås også hos hanrotter, højst sandsynligt som en konsekvens af testikeldegeneration (der sås ikke testikeldegeneration hos mus eller aber). Boceprevir har ikke embryonisk eller teratogent potentiale hos både rotter og kaniner ved maternotoksiske doseringsniveauer.

Data fra unge rotter indikerer, at boceprevirs farmakokinetiske profil kan være forskellig fra den hos voksne rotter, muligvis på grund af umodenhed i visse metaboliske veje. Der foreligger ingen kliniske data for pædiatrisk eksponering (se pkt. 4.2).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Natriumlaurylsulfat
Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Croscarmellosematrik
Pregelatineret stivelse
Magnesiumstearat

Kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Rød trykfarve indeholder:

Shellac
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlidelighed

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevaring på apoteket

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaring hos patienten

- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) indtil udløbsdato.

ELLER

- Opbevares uden for køleskab ved eller under 30 °C i en periode på højst 3 måneder indtil udløbsdato. Efter denne periode bør lægemidlet destrueres.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare polychlortrifluoronethylen/PVC/aluminiumblisterkort, der indeholder 4 hårde kapsler per blisterrum. Hvert blisterrum er lukket med varmemeforseglet, aftrækningsklart folie, der er opdelt i 3 blisterrum per blisterkort og pakket.

Pakningsstørrelser: karton med 84 hårde kapsler og multipakning med 336 (4 pakninger af 84) hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. juli 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

Yderligere oplysninger om Victrelis findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

<http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som kan forventes at udskrive eller anvende Victrelis, ved lanceringen får en uddannelsespakke til sundhedspersonale, som indeholder følgende:

- Uddannelsesmateriale til lægen
- Produktresumé (fuld tekst)
- Indlægsseddel

Uddannelsesmateriale til lægen skal indeholde følgende hovedelementer:

- Detaljeret information om risikoen for hæmatologiske sygdomme (navnlig anæmi), der er forbundet med Victrelis. Informationen skal indeholde en faktuel beskrivelse af de hæmatologiske sygdomme med hensyn til frekvens, hvornår symptomerne opstår og de relaterede kliniske symptomer.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderkarton med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg hårde kapsler
boceprevir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg boceprevir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.
Læs indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 336 (4 pakker af 84) hårde kapsler
84 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)



Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Må ikke presses gennem blisteren.
Tages sammen med mad.
Tages 3 gange dagligt, morgen, eftermiddag og aften.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**Opbevaring på apoteket**

Opbevares i køleskab.

Opbevaring hos patienten

- Opbevares i køleskab indtil udløbsdatoen.

ELLER

- Opbevares uden for køleskab ved eller under 30 °C i højst 3 måneder indtil udløbsdatoen.

Opbevares i den originale blisterpakning, for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel eller affald fra dette skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/704/001 336 l hårde kapsler

EU/1/11/704/002 24 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Victrelis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Inderkarton uden blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg hårde kapsler
boceprevir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg boceprevir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.
Læs indlægssedlen for mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 hårde kapsler. Del af multipakning, som ikke kan sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Må ikke presses gennem blisteren.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

- Opbevares i køleskab indtil udløbsdatoen.
- ELLER
- Opbevares uden for køleskab ved eller under 30 °C i højst 3 måneder indtil udløbsdatoen.
- Opbevares i den originale blisterpakning, for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

Ubrugt lægemiddel eller affald fra dette skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/704/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Victrelis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Victrelis 200 mg hårde kapsler
boceprevir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



Åbnes her

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Victrelis 200 mg hårde kapsler boceprevir

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Victrelis
3. Sådan skal du tage Victrelis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Victrelis er

Victrelis indeholder det aktive stof boceprevir, som ved at stoppe virusformeringen, hjælper med at bekæmpe hepatitis C-infektion. Victrelis skal altid tages sammen med to andre slags medicin ved navn peginterferon alfa og ribavirin. Victrelis må ikke bruges alene.

Hvad Victrelis bruges til

Victrelis bruges sammen med peginterferon alfa og ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C virusinfektion hos voksne (også kaldet hcv-infektion).

Victrelis kan bruges hos voksne, der ikke tidligere er behandlet for hcv-infektion eller som tidligere har fået medicin, der kaldes 'interferoner' og 'pegylede interferoner'.

Sådan virker Victrelis

Victrelis virker hæmmende på den direkte virusformering og medvirker således til at nedsætte mængden af hepatitis C-vira i din krop.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Victrelis

Tag ikke Victrelis i kombination med peginterferon alfa og ribavirin, hvis du:

- er **allergisk** over for boceprevir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Victrelis (angivet i punkt 6)
- er **gravid**
- har en tilstand, der hedder "autoimmun hepatitis"
- tager bepridil, pimozid, lurasidon, oral midazolam, oral triazolam, simvastatin, lovastatin, alfuzosin, silodosin, medicin af sekale-typen (såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller methylergonovin), lumefantrin, halofantrin, quetiapin eller tyrosinkinasehæmmere.

Tag ikke Victrelis, hvis du kan sige ja til noget af ovenstående. Hvis du er usikker, skal du tale med din læge eller apoteket, før du tager Victrelis.

Husk: Læs også punktet "Tag ikke" i indlægssedlerne for peginterferon alfa og ribavirin, før du begynder at tage Victrelis.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Victrelis, hvis du:

- har haft et blodproblem såsom **anæmi** (hvis du mangler tilstrækkeligt antal raske røde blodlegemer, som transporterer ilten rundt i din krop)
- har haft et blodproblem såsom neutropeni (mangel på visse typer af hvide blodlegemer). Neutropeni påvirker kroppens evne til at holde infektioner væk
- har haft et blodproblem såsom pancytopeni (en kombination af lavt antal blodplader, hvide og røde blodlegemer)
- har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere
- har nedsat leverfunktion
- har en anden **leversygdom** ud over hepatitis C-infektion
- har **hiv** (humant immundefekt virus) eller har haft andre problemer med dit immunsystem
- har fået foretaget en organtransplantation
- har en form for hepatitis C, der ikke er genotype 1
- tidligere har oplevet, at behandling med en hcV-proteasehæmmer har svigtet
- selv har eller har et familiemedlem med uregelmæssig hjerterytme, især en tilstand, der hedder "QT-forlængelse"
- har lavt blodkalium (hypokaliæmi)

Hvis du kan svare ja til noget af ovenstående (eller du ikke er sikker), så tal med din læge eller apoteket, før du tager Victrelis.

Der er set alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der får Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin samtidig. Se afsnittet "Bivirkninger" for mere information.

Prøver

Din læge vil jævnligt tage blodprøver. Disse blodprøver tages af flere grunde:

- så lægen kan se, om behandlingen virker for dig
- for at hjælpe lægen med at afgøre, hvor længe du skal behandles med Victrelis.
- for at tjekke for bivirkninger.

Brug af anden medicin sammen med Victrelis

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, du ikke tager Victrelis, hvis du tager noget af følgende medicin:

- alfuzosin og silodosin – bruges til behandling af symptomer på forstørret prostata
- bepridil – bruges til behandling af hjerteproblemer
- pimozid eller lurasidon – bruges til behandling af psykiske problemer
- oral midazolam eller oral triazolam – beroligende medicin, der gives via munden
- statiner – simvastatin eller lovastatin
- typen af 'sekale' lægemidler såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller methylergonovin – bruges ved migræneanfald og klyngehovedpine
- lumefantrin og halofantrin – medicin til behandling af malaria
- quetiapin – bruges til behandling af skizofreni, mani-depressiv sygdom (bipolar sygdom) og moderat til svær depression
- tyrosinkinasehæmmere – medicin til behandling af kræft

Tag ikke Victrelis, hvis du tager noget af ovenstående medicin. Hvis du ikke er sikker, så tal med din læge eller apoteket, før du tager Victrelis.

Fortæl det også til din læge eller på apoteket, hvis du tager noget af følgende:

- præventionsmidler - drospirenon
- medicin, der inducerer CYP3A4 (såsom antibiotika - rifampicin og krampestillende lægemidler - carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)
- medicin til behandling af uregelmæssig hjerterytme - amiodaron, quinidin
- antimikrobiel medicin – pentamidin
- nogle antipsykotika
- svampemidler – ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- hiv non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere – efavirenz, etravirin
- hiv proteasehæmmere – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- intravenøs beroligende medicin - benzodiazepiner (f.eks. alprazolam, midazolam, triazolam)
- immunsuppressiva – tacrolimus, sirolimus, ciclosporin
- visse statiner - atorvastatin eller pravastatin
- metadon
- hormoner mod overgangsalderen – lægemidler indeholdende østrogen
- medicin, der sænker blodtrykket – calciumantagonister (f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)
- medicin til behandling af symptomer på forstørret prostata – doxazosin og tamsulosin
- warfarin og lignende lægemidler, såkaldte vitamin K-antagonister, der anvendes til fortynding af blodet. Din læge kan være nødt til hyppigere at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.

Graviditet og amning

Da Victrelis bruges sammen med ribavirin, skal graviditet undgås. Ribavirin kan være meget skadeligt for et ufødt barn. Derfor skal du og din partner tage **særlige forholdsregler** i forbindelse med seksuel aktivitet, for at undgå graviditet:

- hvis du er en **kvinde** i den fødedygtige alder og tager ribavirin:
du skal have en negativ graviditets test før behandlingsstart, hver måned under behandlingen og i 4 måneder efter ophørt behandling. Du skal bruge effektiv prævention i den periode, hvor du tager ribavirin og i 4 måneder efter ophørt behandling. Tal med din læge om dette.
- hvis du er **mand** og tager ribavirin:
du må ikke have samleje med en gravid kvinde, medmindre du **bruger kondom**. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandlingen og i 7 måneder efter ophørt behandling. Du eller din partner skal bruge sikker prævention i den periode, hvor du tager ribavirin og i 7 måneder efter ophørt behandling. Tal med din læge om dette.

Bocepravir udskilles muligvis i human mælk. Hvis du ammer, vil din læge råde dig til enten at stoppe amningen eller stoppe med at tage Victrelis, mens du ammer.

Advarsel: Læs også afsnittet "Graviditet og amning" i indlægssedlerne for peginterferon alfa og ribavirin, før du begynder at tage Victrelis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Victrelis påvirker ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner. Dog kan kombinationen af Victrelis, peginterferon alfa og ribavirin få dig til at føle dig træt, besvime, få en fornemmelse af, at dit hoved kører rundt, eller forårsage ændringer i blodtrykket, gøre dig forvirret eller give dig problemer med at se tydeligt. Hvis det sker, skal du ikke køre eller betjene værktøj eller maskiner.

Victrelis indeholder lactose

Victrelis indeholder lactose (en slags sukker). Hvis du har fået at vide af din læge, at du ikke kan tåle eller fordøje visse sukkerarter (du er intolerant over for nogle sukkerarter) såsom en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase-mangel) eller forstyrrelser i glucose–galactose-optagelsen, skal du tale med din læge, før du tager denne medicin.

3. Sådan skal du tage Victrelis

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget du skal tage

Den anbefalede dosis Victrelis er 4 kapsler tre gange dagligt (i alt 12 kapsler om dagen). Tag kapslerne om morgenen, eftermiddagen og aftenen sammen med et måltid eller en snack. Brug uden mad kan i alvorlig grad gå ud over dine chancer for at behandlingen lykkes.

Sådan tages medicinen

- Træk slippen tilbage for at komme ind til kapslen – kapslen må ikke presses gennem blisteren, da kapslen kan gå i stykker, hvis den presses gennem pakken.
- Tag medicinen gennem munden.
- Medicinen skal tages sammen med et måltid eller en snack.
- Victrelis skal altid tages i kombination med peginterferon alfa og ribavirin.
- Varigheden af behandlingen med disse lægemidler afhænger af, hvordan du reagerer på behandlingen samt behandlingsplanen.

Husk: Læs også afsnittet "Bivirkninger" i indlægssedlen for peginterferon alfa og ribavirin, før du begynder at tage Victrelis.

Hvis du har taget for meget Victrelis

Hvis du tager for meget Victrelis, skal du tale med din læge eller tage til nærmeste skadestue med det samme.

Hvis du har glemt at tage Victrelis

- Hvis du glemmer en dosis, og der er mere end 2 timer til du skal tage din næste dosis, tages den glemte dosis sammen med mad. Fortsæt derefter med at tage dine kapsler som normalt.
- Hvis der derimod er mindre end 2 timer til, at du skal tage din næste dosis, skal du springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du har spørgsmål omkring, hvad du skal gøre, skal du tale med din læge.

Hvis du holder op med at tage Victrelis

Hold kun op med at tage Victrelis, hvis din læge siger, du skal. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin:

Stop med at tage Victrelis og gå straks til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger – du kan få brug for akut medicinsk behandling:

- problemer med at trække vejret eller synke, hvæsende vejtrækning, nældefeber, kløe, hævelse af ansigt, øjne, læber, tunge eller svælg – dette er tegn på en allergisk reaktion.

Andre bivirkninger kan være:

Meget almindelig (kan berøre flere end 1 ud af 10)

Generelt: hovedpine; kuldegysninger, feber; kvalme; influenzalignende symptomer; svimmelhed, manglende energi; søvnproblemer; nedsat appetit, vægttab; åndenød

Mund, næse eller svælg: hoste; mundtørhed; ubehagelig og mærkelig smag i munden

Hud og hår: tør hud, kløe, udslæt; hårtab eller fældning

Led og muskler: usædvanlig svækkelse; smertefulde, hævede led; ømme muskler, der ikke skyldes motion

Mave og tarme: diarré; opkastning

Psykisk sygdom: angstfølelse; følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs (depression); følelse af irritabilitet, anspændthed og rastløshed

Blod: lavt antal røde blodlegemer (blodmangel - anæmi), fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) – tegnene kan være træthedsfølelse, hovedpine, stakåndethed under motion; lavt antal neutrofiler (neutropeni), lavt antal hvide blodlegemer – tegnene kan være, at man får flere infektioner end normalt – herunder feber, voldsomme kuldegysninger, ondt i halsen eller åbne sår i munden

Almindelig (kan berøre op til 1 ud af 10)

Generelt: rysten; besvimelse; vejtrækningsbesvær; tørstfølelse; søvnbesvær; dunkende hovedpine; generel utilpashed; følelse af, alt snurrer rundt

Øjne eller ører: tørre øjne; ringen for ørene; ændring af dit syn

Mund, næse eller svælg: smerter i munden, tandpine; synkesmerter; næseblod, tilstoppet næse; en ændring i hvordan tingene lugter; ømme og hævede pletter i munden; stor tørstfølelse og tør mund eller tør hud; hævet skjoldbruskkirtel, hals eller strubehoved; lav aktivitet af skjoldbruskkirtlen; sår eller hævelse i munden, brændende fornemmelse på tungen; følelse af spænding i næsen, kinderne eller bag øjnene – nogle gange med en dunkende smerte, feber eller tilstoppet næse (sinusitis)

Hud og hår: forkølelssår, priken eller sovende fornemmelse i huden; nedsættelse af berørings- eller følesans; hududslæt, plettet hududslæt, rød hud; rødt, hævet hududslæt, nogle gange med pusfyldte blærer; varm, øm og rød hud, nogle gange med feber og kuldegysninger; øget svedtendens; hudsygdom med store pletter af rød hud – ofte med sølvagtige skæl

Led og muskler: muskelspasmer; træthedsfølelse, muskelsvækkelse, kuldefølelse; rygsmerter, nakkesmerter; smerter i arme eller ben

Mave og tarme: mavesmerter i den øverste højre side af maven eller smerter i ryggen; en brændende følelse i maven, uorden i maven; følelse af oppustethed, bøvsen (ræben)

Anus: luft i maven; hæmorider; hård afføring (forstoppelse)

Urin: går oftere på toilettet for at tisse end normalt

Sexuelt: aftagen sexlyst; problemer med at få eller bibeholde rejssning

Psykisk sygdom: humørsvingninger; føle sig ophidset; hukommelsestab, koncentrationsbesvær

Brystet: problemer med at trække vejret; brystgener, brystsmerter; tung følelse i brystet og problemer med at trække vejret eller hvæsende vejtrækning

Hjerte eller kredsløb: hurtig eller ujævn hjerterytme; for højt eller lavt blodtryk

Blod: fald i antallet af blodplader – tegnene kan være, at man får blødning eller blå mærker nemmere end normalt; højt blodsukterniveau (glucose); høje triglyceridniveauer i blodet; høje urinsyreniveauer i blodet; en kombination af lavt antal blodplader, hvide og røde blodlegemer (pancytopeni); alvorligt fald i antallet af hvide blodlegemer (agranulocytose)

Ikke almindelig: (kan berøre op til 1 ud af 100)

Generelt: svimmelhed, leddegigt; øget tilbøjelighed til at bløde; hævede kirtler i halsen eller under armene eller i lysken; kraftig brænden eller stikkende smerte; øget følsomhed over for lys, lyd, det, man kan føle eller den mad, man smager; sukkersyge (diabetes mellitus)

Øjne eller ører: øjenbetændelse; øjensmerter; døvhed; problemer med at høre; hævelse omkring øjenlåget; øget tårestrøm; dryppende væske fra øret eller øjet; unormal følelse omkring øjet, rød plet på det hvide i øjet; gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden

Mund, næse eller svælg: hæshed, tør hals eller tørre læber; smerter i eller blødende gummer; følsomme tænder eller tandpine; hævet eller misfarvet tunge eller sår på tungen; blærer på tungen; voldsomme smerter ved synkning; brystsmerter i nærheden af lungerne; brystsmerter tager til ved dyb indånding; ukontrolleret savlen; overaktiv skjoldbruskkirtel

Hud og hår: udslæt; åbne sår; varmeintolerans; markant rødt ansigt; blegt ansigt; gul hud; udslæt på grund af sollys; sår, som ikke heler som normalt

Fødder, hænder, ben eller arme: følelse af smerte, følelsesløshed, snurren eller prikken; blodprop i en vene; følelse af kulde i en arm eller et ben; smertefuld betændelse i ledene, oftest i foden (podagra)

Mave og tarme: nedre mave-smerter; betændelse i bugspytkirtlen

Urin: smerter ved vandladning; brændende følelse eller problemer med vandladning; står op flere gange om natten, for at lade vandet

Endetarm eller endetarmsåbning: anal kløe; kan ikke komme af med afføring eller misfarvet afføring; hyppigere tarmbevægelser; blødning fra anus

Seksuelt: udeblivende menstruation; voldsom eller forlænget menstruation; blødning i livmoder (dvs. vedvarende >7 dage eller overdreven blødning med uregelmæssige intervaller eller hyppigere intervaller end normalt, blødning, der forekommer hos kvinder i overgangsalderen i mindst 6 måneder til 1 år efter menstruationens ophør)

Psykisk sygdom: vrede; fjendtlig attitude eller opførsel; truende adfærd; stofmisbrugsproblemer; unormal opførsel; følelse af forvirring; selvmordstanker; pludselig, voldsom frygt eller ængstelse; følelse af at blive forfulgt; besvær med at løse problemer

Muskler: smerter i dine knogler; lokal eller omfattende smerte

Bryst: lungebetændelse

Hjerte eller kredsløb: unormal eller hurtig hjerterefrekvens; hjertesygdom på grund af dårligt blodomløb i hjertet

Blod: lave kalium-niveauer i blodet; høje calciumniveauer i blodet

Sjælden (kan berøre op til 1 ud af 1.000)

Generelt: besvær med at trække vejret og synke; svulst i skjoldbruskkirtlen; infektion i blodet; hævelse eller knuder i kroppens organer; sygdom, der fører til tiltagende muskellammelse; sygdom i hjernen - tegnene kan være hovedpine og feber, lammelse af dele af kroppen, stiv nakke eller yrselsomhed

Øjne eller ører: ørepine

Hud og hår: rødmen i huden; bakteriel hudinfektion

Mave og tarme: problemer med at fordøje maden; opkastning af blod; opkastning, diarré og stærke smerter i øvre højre del af maven (bughulesmerter)

Seksuelt: fald i spermtal

Psykisk sygdom: humørændringer; følelse af at dit liv er ved at falde fra hinanden; ser, føler eller hører ting, der ikke er virkelige (hallucinationer); selvmordstanker, selvmordsforsøg; følelse af stor glæde (mani) og dernæst en følelse af dyb tristhed eller af ikke at være noget værd

Bryst: være stakåndet, når du ligger ned; alvorlig lungeinfektion, som lungebetændelse; stærke brystsmerter, der er værre, når man trækker vejret; smerter bag brystbenet, der kan sprede sig til nakke og skuldre

Hjerte eller kredsløb: hjerteanfald; vejrtrækningsstop; blodprop i benet eller armen; mindsket blodtilførsel til dele af hjernen (f.eks. svimmelhed, dobbeltsyn eller svækkelse i begge sider af kroppen)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra forhåndenværende data)

Hud og hår: alvorligt udslæt eventuelt med feber, udmattelse, hævelser i ansigtet eller hævede lymfekirtler, stigning i eosinofile granulocytter (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger (en reaktion kaldet DRESS); alvorlig hudreaktion herunder blæredannelse og afskalning af huden (Stevens-Johnsons syndrom)

Nyrer: nedsat nyrefunktion (bliver generelt normal igen, efter behandlingen er afsluttet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterfolien efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevaring på apoteket

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaring hos patienten

- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) indtil udløbsdatoen.

ELLER

- Opbevares uden for køleskab ved eller under 30 °C i højst 3 måneder indtil udløbsdatoen. Efter denne periode bør medicinen destrueres.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Victralis indeholder

- Aktivt stof: boceprevir. Hver hård kapsel indeholder 200 mg boceprevir.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumlaurylsulfat, mikokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, croscarmellosem, pregelatineret stivelse, magnesiumstearat, gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), titandioxid (E171), gelatin og shellac.

Udseende og pakningsstørrelser

De hårde kapsler har en gulbrun del med "MSD" logo trykt med rød farve og en hvid del med koden "314" trykt med rød farve.

Blisterkort med aftrækkelig blisterfolie indeholdende 12 hårde kapsler (3 blisterstrips med 4 kapsler i hver).

Pakningsstørrelser: karton med 84 hårde kapsler og multipakning med 336 (4 pakninger af 84) hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 848 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 (0) 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 2900
msdeesti@merck.com

Norge

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

Ελλάδα

MSD AΦ.P.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@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 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 3700488
medicalinfo@merck.com

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.