

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Victrelis 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 200 mg boceprevir.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 56 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Elke capsule heeft een geelbruine, ondoorzichtige bovenkant met een in rode inkt opgedrukt 'MSD'-logo en een beige, ondoorzichtige onderkant met in rode inkt opgedrukte code '314'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Victrelis is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (CHC) genotype 1, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte die niet eerder behandeld zijn of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Victrelis moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van chronische hepatitis C.

Dosering

Victrelis moet worden toegediend in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. De Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa en van ribavirine (PR) moeten vóór instelling van behandeling met Victrelis worden geraadpleegd.

De aanbevolen dosering van Victrelis is 800 mg driemaal daags (3 dd) oraal met voedsel toegediend (een maaltijd of lichte snack). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis Victrelis is 2400 mg.

Toediening zonder voedsel kan een nettoverlies aan werkzaamheid geven door suboptimale blootstelling.

Patiënten zonder cirrose die niet eerder zijn behandeld of bij wie eerdere behandeling heeft gefaald

De volgende dosisaanbevelingen verschillen voor sommige subgroepen van de in de Fase 3-studies onderzochte dosering (zie rubriek 5.1).

Tabel 1

Duur van de behandeling met richtlijnen voor Response-Guided Therapy (RGT) bij patiënten zonder cirrose die niet eerder zijn behandeld of bij wie eerdere behandeling met interferon en ribavirine heeft gefaald

	BEOORDELING* (HCV-RNA-uitslagen [†])		ACTIE
	In behandelings-week 8	In behandelings-week 24	
Niet eerder behandelde patiënten	Niet detecteerbaar	Niet detecteerbaar	<i>Behandelingsduur = 28 weken</i> 1. Peginterferon alfa en ribavirine gedurende 4 weken toedienen, dan 2. doorgaan met alle drie geneesmiddelen (peginterferon alfa en ribavirine [PR] + Victrelis) en stoppen na behandelingsweek 28.
	Detecteerbaar	Niet detecteerbaar	<i>Behandelingsduur = 48 weken[‡]</i> 1. Peginterferon alfa en ribavirine gedurende 4 weken toedienen, dan 2. doorgaan met alle drie geneesmiddelen (PR + Victrelis) en stoppen na behandelingsweek 36, dan 3. peginterferon alfa en ribavirine toedienen en stoppen na behandelingsweek 48.
Patiënten bij wie eerdere behandeling heeft gefaald	Niet detecteerbaar	Niet detecteerbaar	<i>Behandelingsduur = 48 weken</i> 1. Peginterferon alfa en ribavirine gedurende 4 weken toedienen, dan 2. doorgaan met alle drie geneesmiddelen (PR + Victrelis) en stoppen na behandelingsweek 36, dan 3. peginterferon alfa en ribavirine toedienen en stoppen na behandelingsweek 48.
	Detecteerbaar	Detecteerbaar	3. peginterferon alfa en ribavirine toedienen en stoppen na behandelingsweek 48.

***Stopregels**

Als de patiënt hepatitis-C-virus ribonucleïnezuur (HCV-RNA)-uitslagen ≥ 1000 IE/ml in behandelingsweek 8 heeft: dan behandeling met alle drie geneesmiddelen stoppen.

Als de patiënt HCV-RNA-uitslagen ≥ 100 IE/ml in behandelingsweek 12 heeft: dan behandeling met alle drie geneesmiddelen stoppen.

Als de patiënt bevestigd, detecteerbaar HCV-RNA heeft in behandelingsweek 24: dan behandeling met alle drie geneesmiddelen stoppen.

[†] In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met de Roche COBAS TaqMan 2.0-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

[‡] Deze behandeling is alleen bij late responders onderzocht bij wie eerdere behandeling gefaald heeft (zie rubriek 5.1).

Alle cirrotische patiënten en nulresponders

- Aanbevolen behandelingsduur is 48 weken: 4 weken duotherapie met peginterferon alfa + ribavirine + 44 weken tripeltherapie met peginterferon alfa + ribavirine + Victrelis (zie de stopregels in tabel 1 voor alle patiënten).
 - o De duur van de tripeltherapie na de eerste 4 weken duotherapie mag niet minder dan 32 weken bedragen. Gezien het verhoogde risico op bijwerkingen met Victrelis (met name anemie): indien de patiënt de behandeling niet kan verdragen, kan worden overwogen te vervolgen met 12 weken duotherapie gedurende de laatste 12 weken van de behandeling in plaats van tripeltherapie (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voor aanvullende informatie over het gebruik van Victrelis bij patiënten met gevorderde leverziekte, zie rubriek 4.4.

Patiënten met een slechte respons op interferon

Bij patiënten met een slechte respons op interferon (gedefinieerd als een < 1 $-\log_{10}$ afname in HCV-RNA bij behandelweek 4) moet het toepassen van tripeltherapie per geval worden overwogen, aangezien de waarschijnlijkheid dat met tripeltherapie een Sustained Virologic Response (SVR) wordt bereikt bij deze patiënten lager is (zie rubriek 5.1).

Vergeten doses

Als een patiënt een dosis is vergeten en de volgende dosis moet binnen 2 uur worden ingenomen, moet de vergeten dosis worden overgeslagen.

Als een patiënt een dosis is vergeten en de volgende dosis moet over 2 uur of meer worden ingenomen, moet de patiënt de vergeten dosis met voedsel innemen en het normale behandelingsschema weer oppakken.

Dosisverlaging

Dosisverlaging van Victrelis wordt niet aanbevolen.

Als een patiënt een ernstige bijwerking krijgt die mogelijk verband houdt met peginterferon alfa en/of ribavirine, moet de dosis peginterferon alfa en/of ribavirine worden verminderd. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa en van ribavirine voor meer informatie over hoe de dosis peginterferon alfa en/of ribavirine te verminderen en/of stop te zetten. Victrelis mag niet zonder peginterferon alfa en ribavirine worden toegediend.

Stopregels

Stopzetting van de therapie wordt aanbevolen bij alle patiënten met 1) HCV-RNA ≥ 1000 IE/ml in behandelingsweek 8; of 2) HCV-RNA ≥ 100 IE/ml in behandelingsweek 12; of 3) bevestigd, detecteerbaar HCV-RNA in behandelingsweek 24.

Speciale populaties

Ouderen

Aan de klinische studies met boceprevir namen onvoldoende proefpersonen van 65 jaar en ouder deel om vast te stellen of zij anders reageren op de behandeling dan jongere proefpersonen. De overige klinische ervaring wijst niet op verschillen in reactie tussen oudere en jongere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft, ongeacht de mate daarvan, de dosering van Victrelis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige leverfunctiestoornis hoeft de dosering van Victrelis niet te worden aangepast. Boceprevir is niet onderzocht bij patiënten met gedecompenseerde

cirrose (zie rubriek 5.2). Voor aanvullende informatie over het gebruik van Victrelis bij patiënten met gevorderde leverziekte, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Victrelis bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De folie moet van de blisterverpakking worden afgetrokken om de harde capsule eruit te nemen. Victrelis moet oraal met voedsel (een maaltijd of lichte snack) worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten met auto-immuunhepatitis.
- Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die voor klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A4/5 en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen zoals oraal toegediend midazolam en triazolam, bepridil, pimozone, lurasidon, lumefantrine, halofantrine, tyrosinekinaseremmers, simvastatine, lovastatine, quetiapine, alfuzosine, silodosine en ergotaminederivaten (dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylelgonovine) (zie rubriek 4.5).
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa en van ribavirine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anemie

Bij behandeling met peginterferon alfa en ribavirine is in behandelingsweek 4 beginnende anemie gemeld. De toevoeging van boceprevir aan peginterferon alfa en ribavirine gaat gepaard met een extra afname van de hemoglobineconcentraties van ongeveer 1 g/dl in behandelingsweek 8 vergeleken met de standaardzorg (zie rubriek 4.8). In klinisch onderzoek met de combinatie van Victrelis, peginterferon alfa-2b en ribavirine in vergelijking met peginterferon alfa-2b en ribavirine alleen was vanaf de instelling van de behandeling tot het ontstaan van minder dan 10 g/dl hemoglobine de mediane tijd vergelijkbaar (71 dagen met een bereik van 15-337 dagen resp. 71 dagen met een bereik van 8-337 dagen). Een volledig bloedbeeld (met differentiële witte bloedceltellingen) moet worden verkregen vóór de behandeling en in de behandelingsweken 2, 4, 8 en 12 en moet nauwlettend worden gecontroleerd op andere tijdstippen, waar klinisch aangewezen. Wanneer het hemoglobine < 6,2 mmol/l (< 10 g/dl) is, kan dat een gegronde motivatie zijn voor behandeling van anemie (zie rubriek 4.8).

Verlaging van de dosis ribavirine is de voorkeursstrategie bij tijdens de behandeling optredende anemie (zie rubriek 5.1). Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van ribavirine voor informatie over dosisverlaging en/of stopzetting van ribavirine. Indien permanente stopzetting van ribavirine is vereist, dan moeten peginterferon alfa en Victrelis ook stopgezet worden.

In een onderzoek waarin het gebruik van verlaging van de dosis ribavirine werd vergeleken met erythropoësestimulerende middelen bij behandeling van tijdens de behandeling optredende anemie, ging het gebruik van erythropoësestimulerende middelen gepaard met een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen (zie rubriek 5.1).

Neutropenie

De toevoeging van boceprevir aan peginterferon alfa-2b en ribavirine resulteerde in een hogere incidentie van neutropenie en neutropenie graad 3-4 vergeleken met alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine (zie rubriek 4.8).

De frequentie van ernstige of levensbedreigende infecties lijkt hoger te zijn in de armen met boceprevir dan in de controlearm. Een volledig bloedbeeld (met differentiële witte bloedceltellingen) moet worden verkregen vóór de behandeling en in de behandelingsweken 2, 4, 8 en 12 en moet nauwlettend worden gecontroleerd op andere tijdstippen, waar klinisch aangewezen. Daling van het aantal neutrofielen kan een dosisverlaging van peginterferon alfa of stopzetting van de therapie vereisen. Indien permanente stopzetting van peginterferon alfa is vereist, dan moeten ribavirine en Victrelis ook stopgezet worden. Het wordt aanbevolen infecties direct te beoordelen en te behandelen.

Gecombineerd gebruik met peginterferon alfa-2a in vergelijking met alfa-2b:

Vergeleken met de combinatie van boceprevir met peginterferon alfa-2b en ribavirine ging de combinatie van boceprevir met peginterferon alfa-2a en ribavirine gepaard met een hoger percentage neutropenie (waaronder neutropenie graad 4) en een hoger percentage infecties.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa.

Pancytopenie

Gevallen van pancytopenie zijn gemeld bij patiënten die Victrelis in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine kregen. Een volledig bloedbeeld (met differentiële wittebloedceltellingen) moet worden verkregen vóór de behandeling en in de behandelingsweken 2, 4, 8 en 12 en moet nauwlettend worden gecontroleerd op andere tijdstippen, waar klinisch aangewezen.

Overgevoeligheid

Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, angio-oedeem) zijn waargenomen bij combinatietherapie met Victrelis, peginterferon alfa en ribavirine. Als een dergelijke reactie optreedt, moet de combinatietherapie gestopt worden en direct passende medische therapie ingesteld worden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Patiënten met gevorderde leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Victrelis, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, zijn niet onderzocht bij patiënten met gedecompenseerde cirrose.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa voor de contra-indicatie bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Hypoalbuminemie en een laag aantal bloedplaatjes, evenals ernstige infecties, zijn geïdentificeerd als voorspellende factoren voor ernstige complicaties van leverziekte.

Victrelis in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine wordt niet aanbevolen bij patiënten die bij aanvang $< 100.000 \text{ mm}^3$ bloedplaatjes en/of $< 35 \text{ g/l}$ serumalbumine en/of verschijnselen van coagulopathie ('international normalized ratio' (INR) $> 1,7$) hebben. Als met de therapie wordt begonnen, moet er zeer streng worden gecontroleerd op verschijnselen van infecties en verslechtering van de leverfunctie.

Geneesmiddelen die drospirenon bevatten

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die drospirenon bevatten als er omstandigheden zijn die hen predisponeren voor hyperkaliëmie of patiënten die

kaliumsparende diuretica gebruiken. Alternatieve anticonceptiva moeten overwogen worden (zie rubriek 4.5).

HCV-protease monotherapie

Op grond van de resultaten van klinisch onderzoek mag Victrelis niet als monotherapie worden gebruikt gezien de hoge waarschijnlijkheid van toegenomen resistentie zonder gecombineerde anti-HCV-therapieën (zie rubriek 5.1).

Het is niet bekend welk effect behandeling met Victrelis zal hebben op de activiteit van vervolgens toegediende HCV-proteaseremmers, waaronder herbehandeling met Victrelis.

Laboratoriumtesten

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa en ribavirine voor aanbevelingen voor laboratoriumtesten bij baseline, tijdens de behandeling en na de behandeling, waaronder hematologie, biochemie (waaronder leverfunctietesten) en zwangerschapstesten.

HCV-RNA-niveaus moeten worden gecontroleerd op behandelingsweken 8, 12 en 24 en op andere tijdpunten zoals klinisch geïndiceerd.

Een volledig bloedbeeld (met differentiële telling van het aantal witte bloedcellen) moet vóór de behandeling en in behandelingsweken 2, 4, 8 en 12 worden verkregen, en moet op andere tijdpunten, indien klinisch van toepassing, streng worden gecontroleerd.

Gebruik bij patiënten met co-infectie met hiv

Boceprevir, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, is beoordeeld bij in totaal 98 patiënten (64 in de boceprevir-arm) die een co-infectie met het menselijk immunodeficiëntievirus (hiv) en HCV genotype 1 hadden en die niet eerder waren behandeld voor chronische HCV-infectie (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voor gegevens met betrekking tot geneesmiddeleninteracties met antiretrovirale middelen, zie rubriek 4.5.

Gebruik bij patiënten met co-infectie met HBV

De veiligheid en werkzaamheid van Victrelis alleen of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C genotype 1 bij patiënten met een co-infectie met het hepatitis B-virus (HBV) en HCV zijn niet onderzocht.

Gevallen van HBV-reactivatie, waarvan enkele met fatale afloop, zijn gemeld gedurende of na behandeling met directwerkende antivirale middelen die niet worden gegeven in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine. Sommige gevallen zijn ook gemeld bij patiënten die gelijktijdig zijn geïnfecteerd met hepatitis B- en hepatitis C-virussen die behandeld zijn met interferon (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van peginterferon alfa voor meer informatie over HBV-activatie bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie behandeld met interferon).

Vóór de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op HBV-activatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

Gebruik bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van Victrelis alleen of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C genotype 1, zijn niet onderzocht bij diegenen die een transplantatie van de lever of ander orgaan hebben ondergaan (zie rubriek 4.5).

Gebruik bij patiënten met HCV-genotypen anders dan genotype 1

De veiligheid en werkzaamheid van Victrelis alleen of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine voor de behandeling van chronische hepatitis C-genotypen anders dan genotype 1 zijn niet vastgesteld.

Gebruik bij patiënten bij wie eerdere behandeling met een HCV-proteaseremmer heeft gefaald

De veiligheid en werkzaamheid van Victrelis alleen of in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C genotype 1 zijn niet onderzocht bij patiënten bij wie eerdere behandeling met Victrelis of andere HCV-proteaseremmers heeft gefaald.

Krachtige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van Victrelis met krachtige CYP3A4-inductoren (rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Alfa-1-adrenoreceptorantagonisten

Gelijktijdige toediening van Victrelis met alfuzosine en silodosine wordt gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van Victrelis met doxazosine en tamsulosine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Proaritmische effecten:

De beschikbare gegevens (zie rubriek 5.3) wijzen erop dat voorzichtigheid geboden is bij patiënten met risico op QT-verlenging (congenitale lange QT, hypokaliëmie).

Gebruik bij patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen

Victrelis bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Victrelis is een krachtige remmer van CYP3A4/5. De blootstelling aan geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A4/5 worden gemetaboliseerd, kan bij toediening met Victrelis verhoogd zijn, wat de therapeutische effecten en bijwerkingen kan versterken of verlengen (zie tabel 2). Victrelis geeft geen remming of inductie van andere CYP450-enzymen.

Boceprevir blijkt *in vitro* een substraat te zijn voor p-glycoproteïne (P-gp) en breast cancer resistant protein (BCRP). Het is mogelijk dat remmers van deze transporters de concentratie boceprevir verhogen; de klinische implicaties van deze interacties zijn niet bekend. Een klinisch geneesmiddeleninteractieonderzoek met digoxine heeft aangetoond dat boceprevir een zwakke P-gp-remmer is *in vivo*, die de blootstelling aan digoxine verhoogt met 19 %. Er dient rekening gehouden te worden met een verhoging van de plasmaconcentraties van substraten van de P-gp-effluxtransporter, zoals digoxine en dabigatran (zie tabel 2).

Victrelis wordt gedeeltelijk door CYP3A4/5 gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van Victrelis met geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren of remmen kan de blootstelling aan Victrelis vergroten of verminderen (zie rubriek 4.4).

Victrelis, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, is gecontra-indiceerd als dit gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voor klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A4/5 en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen zoals oraal toegediend midazolam en triazolam, bepridil, pimozide, lurasidon, lumefantrine, halofantrine, tyrosinekinaseremmers, simvastatine, lovastatine, quetiapine, alfuzosine,

silodosine en ergotaminederivaten (dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine) (zie rubriek 4.3).

Boceprevir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aldo-ketoreductase (AKR). In geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd met de AKR-remmers diflunisal en ibuprofen, nam de blootstelling aan boceprevir niet toe tot klinisch significante waarden. Victrelis mag gelijktijdig met AKR-remmers worden toegediend.

Het gelijktijdig gebruik van Victrelis met rifampicine of anticonvulsiva (zoals fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine) kan de plasmablootstelling van boceprevir significant verlagen. Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn, wordt de combinatie van boceprevir met deze geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van Victrelis met doxazosine of tamsulosine kan leiden tot een verhoging in de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. De combinatie van boceprevir met deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid moet worden betracht bij geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, zoals amiodaron, kinidine, methadon, pentamidine en bepaalde neuroleptica.

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Victrelis mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten.

Tabel 2 geeft doseringsaanbevelingen naar aanleiding van geneesmiddelinteracties met Victrelis. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op geneesmiddelinteractieonderzoeken (aangeduid met *) of voorspelde interacties vanwege de verwachte omvang van de interactie en het potentieel voor ernstige bijwerkingen of verlies van werkzaamheid.

De procentuele wijziging en de pijlen (↑ = verhoging, ↓ = verlaging, ↔ = geen wijziging) laten de omvang en de richting van de wijziging zien, als gemiddelde ratioschatting voor elke farmacokinetische parameter.

Tabel 2
Farmacokinetische interactiegegevens

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANALGETICA		
<i>Narcotische analgetica/opiaatafhankelijkheid</i>		
Buprenorfine/naloxon* (buprenorfine/naloxon 8/2 – 24/6 mg daags + Victrelis 800 mg driemaal daags)	buprenorfine AUC ↑ 19 % buprenorfine C _{max} ↑ 18 % buprenorfine C _{min} ↑ 31 % naloxon AUC ↑ 33 % naloxon C _{max} ↑ 9 % (CYP3A-remming)	Geen dosisaanpassing wordt aanbevolen voor buprenorfine/naloxon of Victrelis. Patiënten moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van opiaattoxiciteit in samenhang met buprenorfine.
Methadon* (methadon 20-150 mg daags + Victrelis 800 mg driemaal daags)	R-methadon AUC ↓ 15 % R-methadon C _{max} ↓ 10 % R-methadon C _{min} ↓ 19 % S-methadon AUC ↓ 22 %	Bij individuele patiënten kan het nodig zijn hun methadondosis verder te titreren wanneer Victrelis wordt gestart of gestopt, om zeker te zijn van

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
	S-methadon $C_{\max}$ ↓ 17 % S-methadon $C_{\min}$ ↓ 26 %	het klinische effect van methadon.
<i>ANTI-ARITMICA</i>		
Digoxine* (0,25 mg digoxine enkelvoudige dosis + Victrelis 800 mg driemaal daags)	digoxine AUC ↑ 19 % digoxine $C_{\max}$ ↑ 18 % (effect op P-gp transport in de darmen)	Geen dosisaanpassing wordt aanbevolen voor digoxine of Victrelis. Patiënten die digoxine krijgen moeten op gepaste wijze worden gecontroleerd.
<i>ANTIDEPRESSIVA</i>		
Escitalopram* (10 mg escitalopram enkelvoudige dosis + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 9 % boceprevir $C_{\max}$ ↑ 2 % escitalopram AUC ↓ 21 % escitalopram $C_{\max}$ ↓ 19 %	Blootstelling aan escitalopram nam licht af bij gelijktijdige toediening met Victrelis. Er wordt geen dosisaanpassing van escitalopram voorzien, maar mogelijk moeten doseringen worden aangepast op basis van het klinisch effect.
<i>ANTI-INFECTIVA</i>		
Antifungale middelen		
Ketoconazol* (ketoconazol 400 mg tweemaal daags + Victrelis 400 mg enkelvoudige dosis) Itraconazol, posaconazol, voriconazol	boceprevir AUC ↑ 131 % boceprevir $C_{\max}$ ↑ 41 % boceprevir $C_{\min}$ n.v.t. (CYP3A-remming en/of P-gp-remming) Niet onderzocht	Voorzichtigheid moet worden betracht als boceprevir wordt gecombineerd met ketoconazol of antifungale azolen (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Antiretrovirale middelen		
<i>Hiv-nucleoside-reverse-transcriptaseremmers (NRTI's)</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg/dag + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↑ 8 %** boceprevir $C_{\max}$ ↑ 5 % boceprevir $C_{\min}$ ↑ 8 % tenofovir AUC ↑ 5 % tenofovir $C_{\max}$ ↑ 32 %	Geen dosisaanpassing vereist voor Victrelis of tenofovir.
<i>Hiv-niet-nucleoside-reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg/dag + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 19 %** boceprevir $C_{\max}$ ↓ 8 % boceprevir $C_{\min}$ ↓ 44 % efavirenz AUC ↑ 20 % efavirenz $C_{\max}$ ↑ 11 % (CYP3A-remming – effect op boceprevir)	Dalconcentraties van Victrelis in het plasma werden bij toediening met efavirenz lager. De klinische uitkomst van deze waargenomen verlaging van de dalconcentraties van Victrelis is niet direct beoordeeld.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Etravirine* (etravirine 200 mg iedere 12 uur + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↑ 10 % boceprevir C _{max} ↑ 10 % boceprevir C _{min} ↓ 12 % etravirine AUC ↓ 23 % etravirine C _{max} ↓ 24 % etravirine C _{min} ↓ 29 %	De klinische significantie van verlagingen van de farmacokinetische parameters van etravirine en boceprevir C _{min} bij gebruik in combinatietherapie met hiv antiretrovirale geneesmiddelen, die ook invloed hebben op de farmacokinetiek van etravirine en/of boceprevir, is niet direct getoetst. Toegenomen klinische en laboratoriumcontroles op hiv- en HCV-onderdrukking wordt aanbevolen.
Rilpivirine* (rilpivirine 25 mg iedere 24 uur + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 6 %** boceprevir C _{max} ↓ 2 % boceprevir C _{8u} ↑ 4 % rilpivirine AUC ↑ 39 % rilpivirine C _{max} ↑ 15 % rilpivirine C _{min} ↑ 51 % (CYP3A-remming – effect op rilpivirine)	Geen doseaanpassing van Victrelis of rilpivirine wordt aanbevolen.
<i>Hiv-proteaseremmers (PI)</i>		
Atazanavir/ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg/dag + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↓ 7 % boceprevir C _{min} ↓ 18 % atazanavir AUC ↓ 35 % atazanavir C _{max} ↓ 25 % atazanavir C _{min} ↓ 49 % ritonavir AUC ↓ 36 % ritonavir C _{max} ↓ 27 % ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir met boceprevir leidde tot lagere blootstelling aan atazanavir, wat gepaard kan gaan met een lagere werkzaamheid en verlies van de suppressie van hiv. Deze gelijktijdige toediening kan waar nodig en per geval worden overwogen voor patiënten bij wie het hiv-virus onderdrukt is en bij wie geen resistentie van de hiv-virusstam tegen de behandeling wordt vermoed. Verhoogde controles, klinisch en in het laboratorium van de suppressie van hiv, zijn gerechtvaardigd.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Darunavir/ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg tweemaal daags + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 32 % boceprevir C _{max} ↓ 25 % boceprevir C _{min} ↓ 35 % darunavir AUC ↓ 44 % darunavir C _{max} ↓ 36 % darunavir C _{min} ↓ 59 % ritonavir AUC ↓ 27 % ritonavir C _{max} ↓ 13 % ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir en Victrelis wordt niet aanbevolen.
Lopinavir/ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg tweemaal daags + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 45 % boceprevir C _{max} ↓ 50 % boceprevir C _{min} ↓ 57 % lopinavir AUC ↓ 34 % lopinavir C _{max} ↓ 30 % lopinavir C _{min} ↓ 43 % ritonavir AUC ↓ 22 % ritonavir C _{max} ↓ 12 % ritonavir C _{min} ↓ 42 %	Gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir en Victrelis wordt niet aanbevolen.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg/dag + Victrelis 400 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 19 % boceprevir C _{max} ↓ 27 % boceprevir C _{min} ↑ 4 % (CYP3A-remming)	Als boceprevir wordt toegediend met alleen ritonavir nemen de concentraties boceprevir af.
Integraseremmer		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg enkelvoudige dosis + Victrelis 800 mg driemaal daags) (raltegravir 400 mg iedere 12 uur + Victrelis 800 mg driemaal daags)	raltegravir AUC ↑ 4 %*** raltegravir C _{max} ↑ 11 % raltegravir C _{12u} ↓ 25 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir C _{max} ↓ 4 % boceprevir C _{8u} ↓ 26 %	Geen dosisaanpassing vereist voor Victrelis of raltegravir. Echter, omdat de klinische relevantie van de boceprevir C _{8u} -verlaging niet is vastgesteld, wordt verhoogde klinische en laboratoriumcontrole op HCV-onderdrukking aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
<i>CCR5-receptorantagonisten</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg tweemaal daags + Victrelis 800 mg driemaal daags)	maraviroc AUC _{12u} ↑ 202 % maraviroc C _{max} ↑ 233 % maraviroc C _{12u} ↑ 178 % (CYP3A-remming – effect op maraviroc)	Het is niet waarschijnlijk dat de boceprevirconcentraties worden beïnvloed door gelijktijdige toediening van maraviroc (gebaseerd op de eliminatie pathway van boceprevir). Maraviroc 150 mg tweemaal daags wanneer gelijktijdig toegediend met boceprevir.
<i>ANTIPSYCHOTICA</i>		
Quetiapine	Niet onderzocht (CYP3A-remming – effect op quetiapine)	Gelijktijdige toediening van Victrelis met quetiapine kan de plasmaconcentraties van quetiapine verhogen. Dit kan leiden tot quetiapinegerelateerde toxiciteit, waaronder coma. Gelijktijdige toediening van quetiapine met Victrelis is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>CALCIUMANTAGONISTEN</i>		
Calciumantagonisten zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, verapamil	Niet onderzocht (CYP3A-remming)	Plasmaconcentraties van calciumantagonisten kunnen verhogen wanneer toegediend met Victrelis. Voorzichtigheid is geboden en klinische controle van patiënten wordt aanbevolen.
<i>CORTICOSTEROÏDEN</i>		
Prednison* (prednison 40 mg enkelvoudige dosis + Victrelis 800 mg driemaal daags)	prednison AUC ↑ 22 % prednison C _{max} ↓ 1 % prednisolon AUC ↑ 37 % prednisolon C _{max} ↑ 16 %	Geen dosisaanpassing nodig wanneer gelijktijdig toegediend met Victrelis. Patiënten die prednison en Victrelis krijgen, moeten op gepaste wijze worden gecontroleerd.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
<i>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</i>		
Atorvastatine* (40 mg atorvastatine enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↑ 4 % atorvastatine AUC ↑ 130 % atorvastatine C _{max} ↑ 166 % (CYP3A- en OATPB1-remming)	Blootstelling aan atorvastatine nam toe bij toediening met Victrelis. Wanneer gelijktijdige toediening is vereist, moet er worden overwogen om te beginnen met de laagst mogelijke dosis van atorvastatine met titratie tot het gewenste klinische effect, terwijl wordt toegezien op de veiligheid, zonder een dagelijkse dosis van 20 mg te overschrijden. Voor patiënten die momenteel atorvastatine nemen, mag de dagelijkse dosis atorvastatine niet hoger zijn dan 20 mg bij gelijktijdige toediening met Victrelis.
Pravastatine* (40 mg pravastatine enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 6 % boceprevir C _{max} ↓ 7 % pravastatine AUC ↑ 63 % pravastatine C _{max} ↑ 49 % (OATPB1-remming)	Gelijktijdige toediening van pravastatine met Victrelis verhoogde de blootstelling aan pravastatine. Behandeling met pravastatine kan worden gestart met de aanbevolen dosis bij gelijktijdige toediening met Victrelis. Nauwlettende klinische controle is geboden.
<i>IMMUNOSUPPRESSIVA</i>		
Ciclosporine* (100 mg ciclosporine enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis enkelvoudige dosis) (100 mg ciclosporine enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis driemaal daags meerdere doses)	boceprevir AUC ↑ 16 % boceprevir C _{max} ↑ 8 % ciclosporine AUC ↑ 168 % ciclosporine C _{max} ↑ 101 % (CYP3A-remming - effect op ciclosporine)	Dosisaanpassingen van ciclosporine kunnen nodig zijn bij toediening met Victrelis en moeten plaatsvinden op geleide van nauwlettende controle van ciclosporineconcentraties in het bloed, en regelmatige beoordelingen van de nierfunctie en aan ciclosporine gerelateerde bijwerkingen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Tacrolimus* (0,5 mg tacrolimus enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis enkelvoudige dosis) (0,5 mg tacrolimus enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis driemaal daags meervoudige doses)	boceprevir AUC ↔ boceprevir C _{max} ↓ 3 % tacrolimus AUC ↑ 1610 % tacrolimus C _{max} ↑ 890 % (CYP3A-remming - effect op tacrolimus)	Gelijktijdige toediening van Victrelis met tacrolimus vereist een significante dosisverlaging en verlenging van het doseringsinterval van tacrolimus, met nauwlettende controle van tacrolimusconcentraties in het bloed en regelmatige beoordeling van de nierfunctie en aan tacrolimus gerelateerde bijwerkingen.
Sirolimus* (2 mg sirolimus enkelvoudige dosis + 800 mg Victrelis driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↓ 6 % sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712 % sirolimus C _{max} ↑ 384 % (CYP3A-remming – effect op sirolimus)	Gelijktijdige toediening van Victrelis met sirolimus vereist een significante dosisverlaging en verlenging van het doseringsinterval van sirolimus, met nauwlettende controle van sirolimusconcentraties in het bloed en regelmatige beoordeling van de nierfunctie en aan sirolimus gerelateerde bijwerkingen.
ORALE ANTICOAGULANTIA		
Dabigatran	Interactie niet onderzocht. (effect op P-gp transport in de darmen)	Geen dosisaanpassing van dabigatran wordt aanbevolen. Patiënten die dabigatran krijgen, moeten op gepaste wijze worden gecontroleerd.
Vitamine K-antagonisten	Interactie niet onderzocht.	Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen bij alle vitamine K-antagonisten. Dat is vanwege leverfunctie-veranderingen tijdens de behandeling met Victrelis.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Drospirenon/ethinylestradiol* (drospirenon 3 mg/dag + ethinylestradiol 0,02 mg/dag + Victrelis 800 mg driemaal daags)	drospirenon AUC ↑ 99 % drospirenon C _{max} ↑ 57 % ethinylestradiol AUC ↓ 24 % ethinylestradiol C _{max} ↔ (drospirenon - CYP3A-remming)	Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met aandoeningen die hen predisponeren voor hyperkaliëmie of patiënten die kaliumsparende diuretica gebruiken (zie rubriek 4.4). Alternatieve anticonceptiva moeten worden overwogen voor deze patiënten.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Norethindron†/ethinylestradiol (norethindron 1 mg/dag + ethinylestradiol 0,035 mg/dag + Victrelis 800 mg driemaal daags)	norethindron AUC ↓ 4 % norethindron C _{max} ↓ 17 % ethinylestradiol AUC ↓ 26 % ethinylestradiol C _{max} ↓ 21 %	Gelijktijdige toediening van Victrelis en een oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en ten minste 1 mg norethindron heeft waarschijnlijk geen invloed op de anticonceptieve effectiviteit. De serumspiegels van progesteron, luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) gaven zelfs aan dat bij gelijktijdige toediening van norethindron 1 mg/ethinylestradiol 0,035 mg met Victrelis de ovulatie werd onderdrukt (zie rubriek 4.6). De ovulatieonderdrukkende werking van orale anticonceptiva met lagere doses norethindron/ethinylestradiol en van andere vormen van hormonale anticonceptie bij gelijktijdige toediening met Victrelis is niet vastgesteld. Patiënten die oestrogenen als hormoonsubstitutie therapie gebruiken, moeten klinisch gecontroleerd worden op tekenen van oestrogeendeficiëntie.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol* (omeprazol 40 mg daags + Victrelis 800 mg driemaal daags)	boceprevir AUC ↓ 8 %** boceprevir C _{max} ↓ 6 % boceprevir C _{min} ↑ 17 % omeprazol AUC ↑ 6 %** omeprazol C _{max} ↑ 3 % omeprazol C _{8u} ↑ 12 %	Geen dosisaanpassing van omeprazol of Victrelis wordt aanbevolen.
SEDATIVA		
Midazolam* (orale toediening) (4 mg enkelvoudige orale dosis + Victrelis 800 mg driemaal daags) Triazolam (orale toediening)	midazolam AUC ↑ 430 % midazolam C _{max} ↑ 177 % (CYP3A-remming) Interactie niet onderzocht (CYP3A-remming)	Gelijktijdige toediening van oraal midazolam en oraal triazolam met Victrelis is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie (theoretisch werkingsmechanisme, indien bekend)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Alprazolam, midazolam, triazolam (intraveneuze toediening)	Interactie niet onderzocht (CYP3A-remming)	Bij gelijktijdige toediening van Victrelis en intraveneuze benzodiazepinen (alprazolam, midazolam, triazolam) moet nauwgezette klinische controle plaatsvinden op respiratoire depressie en/of langdurige sedatie. Overwogen moet worden de dosering van de benzodiazepine aan te passen.
** 0-8 uur *** 0-12 uur † Ook bekend als norethisteron.		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Victrelis, in combinatie met ribavirine en peginterferon alfa, is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3).

Bij ratten en konijnen zijn geen effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens over het gebruik van Victrelis bij zwangere vrouwen.

Vanwege de gecombineerde behandeling met peginterferon alfa en ribavirine, moet uiterste zorg worden betracht om zwangerschap bij vrouwelijke patiënten of vrouwelijke partners van mannelijke patiënten te voorkomen. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen raken tijdens de behandeling en gedurende vier maanden nadat de behandeling is afgerond effectieve anticonceptie gebruiken. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten tijdens de behandeling en gedurende zeven maanden nadat de behandeling is afgerond effectieve anticonceptie gebruiken.

Zie voor aanvullende informatie de Samenvatting van de Productkenmerken van ribavirine en van peginterferon alfa.

Borstvoeding

Boceprevi/metabolieten worden bij ratten in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of boceprevir bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Victrelis moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Victrelis op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij ratten zijn effecten op de vruchtbaarheid en de Sertoli-cellen gezien, maar niet bij muizen en apen. De klinische gegevens (semenanalyses en concentraties inhibine B [een door Sertoli-cellen geproduceerde glycoproteïne, gebruikt als surrogaatmarker van de testikelfunctie]) wijzen niet op een veranderde testikelfunctie. Bij farmacodynamisch/toxicologisch onderzoek bij ratten zijn effecten van

boceprevir/metabolieten op de vruchtbaarheid aangetoond, die bij wijfjes reversibel bleken te zijn (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Combinatietherapie met Victrelis, peginterferon alfa en ribavirine kan bij sommige patiënten de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Patiënten moet verteld worden dat vermoeidheid, duizeligheid, syncope, bloeddrukschommelingen en wazig zien gemeld zijn (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel bij ongeveer 1500 patiënten voor de combinatie van Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine is gebaseerd op gepoolde veiligheidsgegevens van twee klinische studies: een bij patiënten die niet eerder behandeld waren, en een bij patiënten bij wie eerdere therapie had gefaald (zie rubriek 5.1).

De meest gemelde bijwerkingen waren vermoeidheid, anemie (zie rubriek 4.4), misselijkheid, hoofdpijn en dysgeusie.

De meest voorkomende reden voor dosisverlaging was anemie, die vaker voorkwam bij proefpersonen die de combinatie Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen dan bij proefpersonen die alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen staan gerangschikt per systeem/orgaanklasse (zie tabel 3). Binnen elke systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie in de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3

Bijwerkingen behorende bij Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine die in klinisch onderzoek gemeld zijn[†] en [‡]

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak:	Bronchitis*, cellulitis*, herpes simplex, griep, orale schimmelinfectie, sinusitis
Soms:	Gastro-enteritis*, pneumonie*, stafylokokkeninfectie*, candidiasis, oorinfectie, fungale huidinfectie, nasofaryngitis, onychomycose, faryngitis, luchtweginfectie, rhinitis, huidinfectie, urineweginfectie
Zelden:	Epiglottitis*, otitis media, sepsis
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zelden:	Schildklierneoplasma (nodulen)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Anemie*, neutropenie*
Vaak:	Leukopenie*, trombocytopenie*, pancytopenie, agranulocytose
Soms:	Hemorragische diathese, lymfadenopathie, lymfopenie
Zelden:	Hemolyse

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Sarcoïdose*, niet-acute porfyrie
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Krop, hypothyreoïdie
Soms:	Hyperthyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Verminderde eetlust*
Vaak:	Dehydratie*, hyperglykemie*, hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Soms:	Hypokaliëmie*, eetluststoornis, diabetes mellitus, jicht, hypercalciëmie,
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	Angst*, depressie*, slapeloosheid, prikkelbaarheid
Vaak:	Affectlabiliteit, agitatie, libidostoornis, veranderde stemming, slaapstoornis
Soms:	Agressie*, moordgedachte*, paniekaanval*, paranoia*, middelenmisbruik*, zelfmoordgedachte*, abnormaal gedrag, woede, apathie, verward toestand, psychische toestandsveranderingen, rusteloosheid
Zelden:	Bipolaire stoornis*, gelukke zelfmoord*, poging tot zelfmoord*, auditieve hallucinatie, visuele hallucinatie, psychische decompensatie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Duizeligheid*, hoofdpijn*
Vaak:	Hypo-esthesie*, paresthesie*, syncope*, amnesie, aandachtstoornis, geheugenstoornis, migraine, parosmit, tremoren, vertigo
Soms:	Perifere neuropathie*, cognitieve stoornis, hyperesthesie, lethargie, verlies van bewustzijn, verminderd geestelijk vermogen, neuralgie, presyncope
Zelden:	Cerebrale ischemie*, encefalopathie
Oogaandoeningen	
Vaak:	Droge ogen, retina exsudaten, wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen
Soms:	Retinale ischemie*, retinopathie*, abnormaal gevoel in oog, conjunctivabloeding, conjunctivitis, oogpijn, oogpruritus, oogzwellings, ooglidooedeem, verhoogde traanvorming, oculaire hyperemie, fotofobie
Zelden:	Papiloedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak:	Tinnitus
Soms:	Doofheid*, oorpijn, beschadigd gehoor
Hartaandoeningen	
Vaak:	Palpitaties
Soms:	Tachycardie*, aritmie, cardiovasculaire aandoening
Zelden:	Acuut myocardinfarct*, atriumfibrilleren*, kransslagaderaandoeningen*, pericarditis*, pericardiale effusie

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypotensie*, hypertensie
Soms:	Diepveneuze trombose*, flushing, bleekheid, perifere koude
Zelden:	Veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoest*, dyspneu*
Vaak:	Epistaxis, neusverstopping, orofaryngeale pijn, luchtwegcongestie, sinuscongestie, piepende ademhaling
Soms:	Pleurapijn*, longembolie*, droge keel, dysfonie, verhoogde afscheiding in de bovenste luchtwegen, orofaryngeale blaarvorming
Zelden:	Pleurale fibrose*, orthopneu, respiratoir falen
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree*, misselijkheid*, braken*, droge mond, dysgeusie
Vaak:	Buikpijn*, pijn in de bovenbuik*, constipatie*, gastro-oesofageale refluxziekte*, aambeien*, abdominaal ongemak, abdominale distensie, anorectale pijn, afteuze stomatitis, cheilitis, dyspepsie, flatulentie, glossodynie, mondulceratie, orale pijn, stomatitis, tandaandoening
Soms:	Buikpijn onderaan*, gastritis*, pancreatitis*, anale pruritus, colitis, dysfagie, verkleurde feces, frequente ontlasting, gingivale bloeding, gingivale pijn, gingivitis, glossitis, droge lippen, odyonofagie, proctalgie, rectale bloeding, overmatige speekselvorming, gevoelige tanden, tongverkleuring, tongulceratie
Zelden:	Pancreasinsufficiëntie
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Hyperbilirubinemie
Zelden:	Cholecystitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Alopecia, droge huid, pruritus, uitslag
Vaak:	Dermatitis, eczeem, erytheem, hyperhidrose, nachtelijk zweten, perifeer oedeem, psoriasis, erythemateuze uitslag, maculaire uitslag, maculo-papulaire uitslag, papulaire uitslag, pruritische uitslag, huidlaesie
Soms:	Fotosensitiviteitsreactie, huidzweer, urticaria (zie rubriek 4.4)
Niet bekend:	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4), geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), Stevens-Johnson-syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie
Vaak:	Rugpijn*, pijn in de extremiteiten*, spierspasmen, spierzwakte, nekpijn
Soms:	Musculoskeletale pijn op de borst*, artritis, botpijn, gewrichtszwelling, musculoskeletale pijn
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Pollakisurie
Soms:	Dysurie, nachtelijke mictie
Niet bekend:	Nierfunctiestoornis

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	Erectiestoornis
Soms:	Amenorroe, menorrhagie, metrorragie
Zelden:	Aspermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Asthenie*, rillingen, vermoeidheid*, koorts*, griepachtige ziekte
Vaak:	Borstongemak*, pijn op de borst*, malaise*, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur, slijmvliesdroogheid, pijn
Soms:	Abnormaal gevoel, verstoorde genezing, niet-cardiale pijn op de borst
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Verlaagd gewicht
Soms:	Hartruis, verhoogde hartslag
Niet bekend:	Verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid
* Inclusief bijwerkingen die ernstig kunnen zijn, zoals beoordeeld door de onderzoeker bij proefpersonen in klinisch onderzoek. † Omdat Victrelis met peginterferon alfa en ribavirine wordt voorgeschreven, moeten ook de Samenvattingen van de Productkenmerken van peginterferon alfa en ribavirine worden geraadpleegd. ‡ Reacties op de injectieplaats zijn niet opgenomen omdat Victrelis oraal wordt toegediend.	

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anemie (zie rubriek 4.4)

Anemie werd waargenomen bij 49 % van de proefpersonen die met de combinatie van Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine werden behandeld tegen 29 % van de proefpersonen die alleen met peginterferon alfa-2b en ribavirine werden behandeld. Victrelis ging gepaard met een extra verlaging van de hemoglobineconcentratie van ongeveer 1 g/dl (zie rubriek 4.4). De gemiddelde verlagingen van de hemoglobinewaarden t.o.v. baseline waren bij de eerder behandelde patiënten groter dan bij de patiënten die niet eerder waren behandeld. Als gevolg van anemie/hemolytische anemie werd bij patiënten die werden behandeld met de combinatie van Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine (26 %) de dosis twee keer zo vaak aangepast als bij patiënten die peginterferon alfa-2b en ribavirine alleen kregen (13 %). In klinische studies was het aandeel patiënten die erytropoëetine kregen voor de behandeling van anemie 43 % (667/1548) van de proefpersonen in de armen met Victrelis versus 24 % (131/547) van de proefpersonen die peginterferon alfa-2b en ribavirine alleen kregen. De meeste patiënten met anemie kregen erytropoëetine bij hemoglobinespiegels $\leq 6,2$ mmol/l (10 g/dl). Het aandeel patiënten die een transfusie kregen voor de behandeling van anemie was in de armen met Victrelis 3 % van de proefpersonen versus < 1 % van de proefpersonen die alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen.

Neutrofelen (zie rubriek 4.4)

Het aandeel proefpersonen met een verlaagd aantal neutrofiele was in de armen met Victrelis hoger dan bij de proefpersonen die alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen. Het percentage patiënten met neutropenie graad 3-4 (neutrofielentelling $< 0,75 \times 10^9/l$) was bij de met boceprevir behandelde patiënten hoger (29 %) dan bij de patiënten behandeld met placebo (17 %) in combinatie met peginterferon alfa-2b en ribavirine. 7 % van de proefpersonen die de combinatie van Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen, had een neutrofielentelling van $< 0,5 \times 10^9/l$ (neutropenie graad 4) tegen 4 % van de proefpersonen die alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen.

Gecombineerd gebruik met peginterferon alfa-2a: zie de specifieke rubriek in rubriek 4.4.

Trombocyten

De trombocytentelling was bij de proefpersonen in de armen met Victrelis (3 %) verlaagd vergeleken met proefpersonen die alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen (1 %). In beide behandelingsarmen was bij proefpersonen met cirrose het risico op trombocytopenie graad 3-4 hoger dan bij proefpersonen zonder cirrose.

Overige laboratoriumbevindingen

De toevoeging van Victrelis aan peginterferon alfa-2b en ribavirine ging gepaard met een hogere incidentie van verhoogde urinezuurwaarden, triglyceriden en totaalcholesterol vergeleken met alleen peginterferon alfa-2b en ribavirine.

Patiënten met co-infectie met hiv

Het veiligheidsprofiel van Victrelis bij met HCV/hiv-1 gecombineerde patiënten (n=64) was in zijn algemeenheid vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij alleen met HCV geïnfecteerde patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Gezonde vrijwilligers hebben 5 dagen lang dagelijkse doses van 1600 mg ingenomen zonder ongunstige symptomatische effecten. Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met Victrelis. Behandeling van een overdosis met Victrelis moet baseren op algemeen ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC code: J05AE12

Werkingsmechanisme

Boceprevir is een remmer van het HCV NS3-protease. Boceprevir gaat een covalente maar reversibele binding aan met het serine (Ser139) op het actieve centrum van NS3-protease via een (alfa)-ketoamide functionele groep om virale replicatie in met HCV-geïnfecteerde gastcellen te remmen.

Antivirale activiteit in celkweken

De antivirale activiteit van boceprevir is beoordeeld in een biochemische bepaling voor langzaam bindende remmers van NS3-protease en in het genotype 1a en 1b HCV-repliconsysteem. De IC₅₀- en IC₉₀-waarden voor boceprevir tegen verschillende genotype 1b-replicons varieerden in een celkweekassay van 72 uur van 200 tot 600 nM resp. 400 tot 900 nM. Verlies van replicon-RNA lijkt van de eerste orde te zijn voor wat betreft duur van de behandeling. Behandeling bij IC₉₀ gedurende 72 uur leidde tot een verlaging van het replicon-RNA van 1-log₁₀. Langdurige blootstelling leidde tot een verlaging van het RNA van 2-log op dag 15. In een genotype 1a-replicon waren de IC₅₀- en IC₉₀-waarden voor boceprevir 900 nM resp. 1400 nM.

Beoordeling van wisselende combinaties van boceprevir en interferon alfa-2b die tot 90 % onderdrukking van het replicon-RNA leidden, gaven een additief effect te zien; er werden geen aanwijzingen voor synergie of antagonisme waargenomen.

Resistentie

De activiteit van boceprevir tegen het HCV genotype 1a-replicon werd verminderd (met 2 – 6 keer) door de volgende aminozuursubstituties in het NS3-proteasedomein: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K en V158I. Een reductie van de gevoeligheid voor boceprevir van meer dan 10 keer werd toegewezen aan de aminozuursubstituties R155T en A156S. De V55I en D168N enkelvoudige substituties verlaagden de gevoeligheid voor boceprevir niet. Voor de volgende dubbele aminozuursubstituties werd een meer dan tien keer lagere gevoeligheid toegewezen voor boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N en V36M+R155K.

De activiteit van boceprevir tegen het HCV genotype 1b-replicon werd verminderd (met 2 – 3 keer) door de volgende aminozuursubstituties in het NS3-proteasedomein: V36A/M, F43S, T54A G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M en M175L. Een reductie van de gevoeligheid voor boceprevir van meer dan 10 keer werd toegewezen aan de aminozuursubstituties A156S/T/V, V170A, R155W+A156G en V36M+R155K. De D168V enkelvoudige substitutie verlaagde de gevoeligheid voor boceprevir niet.

In een gepoolde analyse van proefpersonen die niet eerder behandeld waren en patiënten bij wie eerdere therapie had gefaald en die in twee fase III-studies vier weken peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen gevolgd door boceprevir 800 mg driemaal daags in combinatie met peginterferon alfa-2b en ribavirine, werden bij 15 % van alle proefpersonen post-baseline-RAV's gedetecteerd. In met boceprevir behandelde proefpersonen die geen sustained virologic respons (SVR) verkregen voor wie monsters werden geanalyseerd, werden bij 53 % post-baseline-RAV's gedetecteerd.

De meest frequent (> 25 % van de proefpersonen) gedetecteerde post-baseline-RAV's bij deze proefpersonen waren aminozuursubstituties V36M (61 %) en R155K (68 %) bij proefpersonen met infectie met genotype 1a-virussen en T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) en V170A (32 %) bij proefpersonen met infectie met genotype 1b-virussen.

Bij met boceprevir behandelde proefpersonen ging de respons op interferon (gedefinieerd door een afname van $\geq 1\text{-log}_{10}$ in virale belasting in behandelingsweek 4) gepaard met detectie van minder RAV's, waarbij 6 % van deze proefpersonen RAV's had tegen 41 % van de proefpersonen met een afname van $< 1\text{-log}_{10}$ in virale belasting in behandelingsweek 4 (slechte respons op interferon).

Bij met boceprevir behandelde proefpersonen die geen SVR bereikten en bij wie post-baseline-monsters geanalyseerd werden op RAV's, hing de respons op interferon samen met de detectie van minder RAV's, waarbij 31 % van deze proefpersonen post-baseline-RAV's had tegen 69 % van de proefpersonen met een afname van $< 1\text{-log}_{10}$ in virale belasting in behandelingsweek 4.

Bij 8 % van de patiënten werden op baseline-RAV's gedetecteerd met populatiesequencing. Over het geheel genomen leek de aanwezigheid van baseline-RAV's geen associatie van belang te hebben met de respons op de behandeling bij proefpersonen die de combinatie van boceprevir met peginterferon alfa-2b en ribavirine kregen.

Echter, van de patiënten die een slechte respons op interferon hadden voor peginterferon alfa-2b/ribavirine tijdens de lead in-periode van vier weken, leek de werkzaamheid van boceprevir verlaagd te zijn bij diegenen met op baseline detectie van de varianten V36M, T54S, V55A of R155K. De proefpersonen met deze baselinevarianten en een verlaagde respons op peginterferon alfa-2b/ribavirine vormden ongeveer 1 % van het totaal aantal met boceprevir behandelde proefpersonen.

Uit follow-upanalyse van met boceprevir behandelde proefpersonen die geen SVR bereikten, bleek dat de populatie met wild-type virus toenam en dat de meerderheid van de boceprevirresistente varianten met de tijd niet-detecteerbaar werden na afloop van de behandeling met boceprevir. Van de 314 behandelingsnaïeve en eerder behandelde proefpersonen die geen SVR bereikten uit fase 2/3-onderzoeken (P03523, P03659, P05216 en P05101) en bij wie boceprevirresistente varianten tijdens de behandeling waren ontstaan, werd bij 73 % (228/314) van de proefpersonen geen enkele RAV meer gedetecteerd op de met boceprevirresistentie geassocieerde loci door middel van populatiesequencing binnen 3 jaar na behandeling. Van de varianten was 91 % van V36M, 98 % van T54A, 71 % van T54S, 78 % van V55A, 76 % van R155K, 92 % van A156S, 96 % van I/V170A, 77 % van R155K+T54S en 95 % van R155K+V36M niet-detecteerbaar met populatiesequencing. De mediane tijd waarin alle RAV's niet-detecteerbaar werden bedroeg 1,11 jaar.

Van de 314 proefpersonen waren er 230 geïnfecteerd met HCV genotype 1a en 84 met HCV genotype 1b. Bij 70 % (162/230) van de proefpersonen met genotype 1a werd met populatiesequencing geen enkele RAV meer gedetecteerd op de met boceprevirresistentie geassocieerde loci. De mediane tijd waarin alle RAV's niet-detecteerbaar werden, bedroeg 1,17 jaar voor genotype 1a. De mediane tijd waarin de meest relevante boceprevirresistente varianten die waren waargenomen bij patiënten met genotype 1a (> 10 %) niet-detecteerbaar werden, waren als volgt: R155K+V36M, 0,69 jaar; V36M, 0,89 jaar; R155K+T54S, 1,05 jaar; R155K, 1,08 jaar; en T54S, 1,14 jaar. Ter vergelijking: bij 79 % (66/84) van de proefpersonen met genotype 1b werd met populatiesequencing geen enkele RAV meer gedetecteerd op de met boceprevirresistentie samenhangende loci. De mediane tijd waarin alle RAV's niet-detecteerbaar werden bedroeg 1,04 jaar voor genotype 1b. De mediane tijd waarin de meest relevante boceprevirresistente varianten die waren waargenomen bij patiënten met genotype 1b (> 10 %) niet-detecteerbaar werden was als volgt: I/V 170A, 0,46 jaar; T54A, 0,47 jaar; V55A, 0,83 jaar; A156S, 0,69 jaar; en T54S, 1,11 jaar.

Werkzaamheid

De werkzaamheid van Victrelis als behandeling voor chronische infectie met hepatitis C genotype 1 is beoordeeld bij ongeveer 1500 volwassen proefpersonen die niet eerder behandeld waren (SPRINT-2) of bij wie de eerdere therapie in klinisch fase III-onderzoek gefaald had (RESPOND-2). In beide studies gaf de toevoeging van Victrelis aan de huidige standaardzorg (peginterferon alfa en ribavirine) een aanzienlijke verhoging van de sustained virologic response (SVR) in vergelijking met alleen de huidige standaardzorg. Hierbij moet worden opgemerkt dat retrospectieve analyses die de gegevens van de twee centrale onderzoeken met elkaar in verband brachten, hebben geleid tot een aanbevolen dosering die afwijkt van de behandeling die in sommige subgroepen van patiënten is bestudeerd.

Niet eerder behandelde patiënten

SPRINT-2 (P05216) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin twee behandelingsschema's met Victrelis 800 mg oraal driemaal daags in combinatie met PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week subcutaan en op gewicht gebaseerde dosering ribavirine (600-1400 mg/dag oraal verdeeld over tweemaal daags)] werden vergeleken met PR alleen bij volwassen proefpersonen die een chronische infectie met hepatitis C HCV genotype 1 hadden met detecteerbare concentraties HCV-RNA en die niet eerder waren behandeld met interferon alfa. Proefpersonen werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1:1 aan twee cohorten (Cohort 1 N=938/niet-negroïde en Cohort 2/negroïde N=159) en gestratificeerd op HCV-genotype (1a of 1b) en op virale belasting van HCV-RNA (≤ 400.000 IE/ml vs. > 400.000 IE/ml) in een van de volgende drie behandelingsarmen:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 48 weken (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 4 weken gevolgd door Victrelis 800 mg 3 dd + peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 24 weken. De proefpersonen gingen dan met verschillende behandelingen verder op basis van therapie op geleide van de respons in behandelingsweek 8 (Victrelis-RGT – Response Guided Therapy). Alle patiënten in deze behandelingsarm werden maximaal 24 weken met Victrelis behandeld.

- Proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA in behandelingsweek 8 ('early responders') en die tot en met behandelingsweek 24 negatief bleven, stopten met de behandeling en gingen bij het bezoek in behandelingsweek 28 over naar de follow-upfase.
- Proefpersonen met detecteerbaar HCV-RNA in behandelingsweek 8 of een van de volgende behandelingsweken maar daarna en in behandelingsweek 24 negatief ('late responders') werden bij het bezoek in behandelingsweek 28 geblindeerd naar placebo overgezet en gingen door met behandeling met peginterferon alfa-2b + ribavirine voor nog eens 20 weken, wat de totale behandelingsduur op 48 weken bracht.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende vier weken gevolgd door Victrelis 800 mg driemaal daags + peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 44 weken (Victrelis-PR48).

Bij alle proefpersonen met detecteerbaar HCV-RNA in het plasma in behandelingsweek 24 werd de behandeling gestopt. Sustained Virologic Response (SVR) op de behandeling werd gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma-HCV-RNA in follow-upweek 24.

De toevoeging van Victrelis aan peginterferon alfa-2b en ribavirine gaf een significante verhoging van de SVR versus peginterferon alfa-2b en ribavirine alleen in de gecombineerde cohort (67 % tot 66 % in de armen met Victrelis versus 38 % in controlegroep PR48) voor gerandomiseerde proefpersonen die minstens één dosis van een onderzoeksgeneesmiddel kregen (Full-Analysis-Set-populatie) en een vermindering van de behandelingsduur naar 28 weken voor early responders (zie tabel 4). Een secundaire analyse van proefpersonen die na de lead in-periode van vier weken met peginterferon alfa-2b en ribavirine minstens één dosis Victrelis of placebo kregen (Modified-Intent-to-Treat-populatie) gaven in de gecombineerde cohort een SVR te zien van 67 % tot 68 % voor de armen met Victrelis versus 40 % voor controlegroep PR48.

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

Tabel 4
Sustained Virologic Response (SVR)*, End of Treatment (EOT) en Relapse† Rates voor patiënten die niet eerder behandeld zijn

Studiecohorten	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Alle proefpersonen[§]	n=368	n=366	n=363
SVR[‡] % (n/N) 95 %-BI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
EOT(niet-detecteerbaar HCV-RNA) % (n/N) 95 %-BI	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
Relapse [†] % (n/N) 95 %-BI	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)
* De Full Analysis Set (FAS) omvatte alle gerandomiseerde proefpersonen (N=1097) die minstens één dosis van een onderzoeksgeneesmiddel kregen (peginterferon alfa-2b, ribavirine of Victrelis). De gemiddelde leeftijd van de gerandomiseerde proefpersonen was 49,1 jaar. De verdeling van proefpersonen naar etniciteit was als volgt: 82 % blank, 14 % negroïde, 2 % Aziatisch, 1 % multiraciaal, 1 % Amerikaans indiaans of Alaskan Native. De verdeling van proefpersonen naar geslacht was 60 % man en 40 % vrouw. † Relapse rate was het aandeel proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij End of Treatment (EOT) en detecteerbaar HCV-RNA bij End of Follow-up (EOF) bij proefpersonen die niet detecteerbaar waren bij EOT en bij wie gegevens over EOF niet ontbraken. ‡ SVR: gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma HCV-RNA in follow-upweek (FW) 24. Als andere HCV-RNA-waarden beschikbaar waren na FW 24, werd de laatste beschikbare waarde in de periode na FW 24 aangehouden. Als deze waarden er niet waren in en na FW 24, dan werd de FW 12-waarde aangehouden. SVR-percentages met "missing=failure" benadering waren bijna identiek aan die in de tabel: 37 % voor controle, 62 % voor Victrelis-RGT, 65 % voor Victrelis-PR48. § Het aantal proefpersonen met cirrose is beperkt (waarbij 40 personen werden behandeld met Victrelis van de in totaal 53 personen).			

De respons op interferon (gedefinieerd door afname van $\geq 1\text{-log}_{10}$ in virale belasting in behandelingsweek 4 voorspelde de SVR. Bij proefpersonen die in behandelingsweek 4 respons op interferon vertoonden, leidde behandeling met de combinatie van Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine tot een SVR van 79-81 %, tegen 51 % bij proefpersonen die de standaardzorg kregen. Bij proefpersonen met een afname van $< 1\text{-log}_{10}$ in virale belasting in behandelingsweek 4 (slechte respons op interferon), leidde behandeling met de combinatie van Victrelis met peginterferon alfa-2b en ribavirine tot een SVR van respectievelijk 28-38 % tegen 4 % bij proefpersonen die de standaardzorg kregen.

Sustained Virologic Response (SVR) bij patiënten die tot behandelingsweek 28 dezelfde behandeling kregen

Tabel 5 toont de sustained virologic response per behandelingsarm bij niet eerder behandelde patiënten die early responders en late responders waren en die tot behandelingsweek 28 dezelfde behandeling kregen. 57 % (208/368) van de deelnemers in de Victrelis-RGT-arm en 56 % (204/366) van de deelnemers in de Victrelis-PR48-arm hadden niet-detecteerbaar HCV RNA in behandelingsweek 8 tegen 17 % (60/363) van de deelnemers in de PR-arm.

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

Tabel 5

Sustained Virologic Response (SVR), End of Treatment (EOT) en Relapse bij niet eerder behandelde deelnemers (early en late responders)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Puntschatting van het verschil (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 %-BI]
Early responders (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)	-
Relapse %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Late responders (N=141)			
SVR %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,3]
EOT %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	
Relapse %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	

Als een conservatieve maatregel in het licht van de beperkingen van de gegevens wordt het aanbevolen bij behandelingsnaïeve patiënten-late responders de behandelingsduur van de tripeltherapie te verlengen tot 32 weken in plaats van de onderzochte duur van 24 weken van de tripeltherapie, met een totale behandelingsduur van 48 weken.

Patiënten met co-infectie met hiv

P05411 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek waarin Victrelis 800 mg oraal driemaal daags in combinatie met PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week subcutaan en op gewicht gebaseerde toediening van ritonavirine (600-1400 mg/dag oraal)] werd vergeleken met PR alleen bij proefpersonen die gecoïnfecteerd waren met hiv en HCV genotype 1 die eerder niet waren behandeld voor chronische HCV-infectie. Proefpersonen werden behandeld met 4 weken PR gevolgd door 44 weken Victrelis of placebo met PR. De proefpersonen kregen een antiretrovirale behandeling bij stabiele hiv-ziekte (hiv-1 virale belasting < 50 kopieën/ml en CD4-telling ≥ 200 cellen/µl). De meeste proefpersonen (87 %; 85/98) gebruikten een met ritonavir gebooste hiv-proteaseremmer (PI) in combinatie met hiv-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTIs). De meest gebruikte hiv-PI was atazanavir gevolgd door lopinavir en darunavir. Proefpersonen werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 en gestratificeerd op basis van cirrose/fibrose en HCV-RNA bij baseline (< 800.000 IE/ml vs ≥ 800.000 IE/ml).

De SVR was 62,5 % (40/64) bij met Victrelis in combinatie met PR behandelde proefpersonen en 29,4 % (10/34) bij proefpersonen die alleen met PR werden behandeld (zie tabel 6).

Bij het beperkte aantal gecoïnfecteerde proefpersonen die geen SVR bereikten en voor wie populatieschending werd toegepast, was de prevalentie van post-baseline RAVs hoger dan bij de proefpersonen met een mono-infectie in de SPRINT-2-studie.

Tabel 6
Sustained Virologic Response (SVR)*, End of Treatment (EOT) en HCV Relapse Rates† bij niet eerder behandelde proefpersonen met co-infectie met hiv

	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)
Relapse % (n/N)	4,8 % (2/42)	10 % (1/10)

* De Full Analysis Set (FAS) omvatte alle gerandomiseerde proefpersonen (N=98) die minstens één dosis van een onderzoeksgeneesmiddel kregen (peginterferon alfa-2b, ribavirine of Victrelis). De gemiddelde leeftijd van de gerandomiseerde proefpersonen was 43,6 jaar. De verdeling van proefpersonen naar etniciteit was als volgt: 82 % blank, 18 % niet-blank, 14 % negroïde, 3 % Aziatisch, 1 % multiraciaal. De verdeling van proefpersonen naar geslacht was 69 % man en 31 % vrouw. Aan het onderzoek namen 5 proefpersonen met cirrose deel, 4 daarvan zaten in de Victrelis-arm.

† HCV Relapse rate was het aandeel proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij End of Treatment (EOT) en detecteerbaar HCV-RNA bij End of Follow-up (EOF) bij proefpersonen die niet detecteerbaar waren bij EOT en bij wie gegevens over EOF niet ontbraken.

‡ SVR: gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma-HCV-RNA bij follow-up week (FW) 24. De laatste beschikbare waarde in de periode in en na FW 24. Als die waarde er niet is, wordt de FW 12-waarde aangehouden.

Patiënten bij wie de vorige behandeling heeft gefaald: eerdere partiële responders en relapsers op behandeling met interferon en ribavirine

RESPOND-2 (P05101) was een gerandomiseerd, dubbelblind, parallelgroeponderzoek waarin twee behandelingsschema's met Victrelis 800 mg oraal driemaal daags in combinatie met PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week subcutaan en op gewicht gebaseerd ribavirine (600–1400 mg tweemaal daags) oraal verdeeld tweemaal daags] werden vergeleken versus PR alleen bij volwassen proefpersonen met chronische infectie met hepatitis C HCV genotype 1 met aangetoonde respons op interferon (zoals historisch gedefinieerd door een verlaging van de virale belasting van HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ in week 12 of niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het einde van de vorige behandeling met daarna detecteerbaar HCV-RNA in het plasma) en bij wie de vorige behandeling met peginterferon alfa en ribavirine had gefaald. Late responders (zoals historisch gedefinieerd door een afname in HCV-RNA viral load $< 2 \log_{10}$ in week 12 ten opzichte van eerdere therapie) werden uitgesloten. Proefpersonen werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:2:2 en gestratificeerd op basis van hun respons op hun eerdere kwalificerende behandeling (relapsers vs. partiële responders) en op HCV-subtype (1a vs. 1b) in een van de volgende behandelingsarmen:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 48 weken (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 4 weken gevolgd door Victrelis 800 mg driemaal daags + peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 32 weken. De proefpersonen gingen dan door met verschillende behandelingen op basis van therapie op geleide van de respons in behandelingsweek 8 (Victrelis-RGT). Alle patiënten in deze behandelingsarm werden maximaal 32 weken met Victrelis behandeld.
 - Proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA in behandelingsweek 8 (early responders) en behandelingsweek 12 stopten met behandeling bij het bezoek in behandelingsweek 36.
 - Proefpersonen met detecteerbaar HCV-RNA in behandelingsweek 8 maar daarna niet-detecteerbaar in week 12 (late responders) werden bij het bezoek in behandelingsweek 36 geblindeerd overgezet naar placebo en gingen door met behandeling met peginterferon

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

alfa-2b + ribavirine gedurende nog eens 12 weken, wat de totale behandelingsduur op 48 weken bracht.

- Peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 4 weken gevolgd door Victrelis 800 mg driemaal daags + peginterferon alfa-2b + ribavirine gedurende 44 weken (Victrelis-PR48).

Alle proefpersonen met in behandelingenweek 12 detecteerbaar HCV-RNA in het plasma stopten met de behandeling. Sustained Virologic Response (SVR) op de behandeling werd gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma- HCV-RNA in behandelingenweek 24.

De toevoeging van Victrelis aan behandeling met peginterferon alfa-2b en ribavirine gaf een significante verhoging van de SVR-percentages versus behandeling met peginterferon alfa-2b en ribavirine alleen (59 % tot 66 % voor armen met Victrelis versus 21 % voor controlegroep PR48) bij gerandomiseerde proefpersonen die minstens één dosis van een onderzoeksgeneesmiddel kregen (Full-Analysis-Set-populatie) en verminderde de duur van de therapie naar 36 weken voor velen bij wie de behandeling eerder had gefaald (zie tabel 7). Uit een secundaire analyse van proefpersonen die na de lead-in periode van vier weken met peginterferon alfa-2b en ribavirine minstens één dosis Victrelis of placebo kregen (Modified-Intent-to-Treat-populatie) bleek dat het SVR-percentage 61 % tot 67 % was in de armen met Victrelis tegen 22 % in de controlegroep PR48.

Het bereiken van SVR hing samen met respons van de proefpersoon op peginterferon alfa-2b en ribavirine, hetzij gedefinieerd door classificatie van respons op eerdere behandeling, of door verlaging in HCV-RNA in behandelingenweek 4 (zie tabel 7). De behandelingsweek 4 respons was een sterkere voorspeller van SVR dan de respons op eerdere behandeling en maakte het mogelijk om de respons op interferon tijdens de behandeling te bepalen.

Tabel 7
Sustained Virologic Response (SVR)^{*}, End of Treatment (EOT) en Relapse^{} Rates bij patiënten bij wie eerdere therapie heeft gefaald**

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Alle proefpersonen[†]	SVR ^{††} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
	95 %-BI	(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 %-BI	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)
Respons op eerdere behandeling	Relapse ^{**} %, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
	95 %-BI	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)
	Eerdere partiële responders^{***}			
	SVR ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
Respons op eerdere behandeling	EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
	Relapse ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Eerdere relapsers[†]			
	SVR ^{††} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
Respons op eerdere behandeling	EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
	Relapse ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

Respons[†] tijdens lead-in fase[‡] (vermindering virale belasting)	Afname < 1-log₁₀	SVR ^{**} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relapse ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	Afname ≥ 1-log₁₀	SVR ^{**} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Relapse ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

- * De Full Analysis Set (FAS) omvatte alle gerandomiseerde proefpersonen (N=403) die minstens één dosis van een onderzoeksgeneesmiddel kregen (peginterferon alfa-2b, ribavirine of Victrelis). De gemiddelde leeftijd van de gerandomiseerde proefpersonen was 52,7 jaar. De verdeling van proefpersonen naar etniciteit was als volgt: 85 % blank, 12 % negroïde, 1 % Aziatisch, < 1 % multiraciaal, < 1 % Hawaiaans of overig Pacifisch. De verdeling van proefpersonen naar geslacht was 67 % man en 33 % vrouw.
- ** Relapspercentage was het aandeel proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij End of Treatment (EOT) en detecteerbaar HCV-RNA bij End of Follow-up (EOF) bij proefpersonen die niet detecteerbaar waren bij EOT en bij wie gegevens over EOF niet ontbraken.
- *** Eerdere partiële responder = proefpersoon die na minstens 12 weken eerdere behandeling met peginterferon alfa en ribavirine geen SVR bereikte, maar in week 12 een ≥ 2 log₁₀-verlaging in HCV-RNA had en detecteerbaar HCV-RNA had bij End of Treatment (EOT).
- † Eerdere relapser = proefpersoon die na minstens 12 weken eerdere behandeling met peginterferon alfa en ribavirine geen SVR bereikte, maar aan het einde van de behandeling niet-detecteerbaar HCV-RNA had.
- ‡ Elf proefpersonen hadden geen beoordeling in behandeling week 4 (HCV-RNA) en werden niet in de resultaten voor respons op lead in fase opgenomen.
- § SVR: gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma HCV-RNA in follow-upweek (FW) 24. Als andere HCV-RNA-waarden beschikbaar waren na FW 24, werd de laatste beschikbare waarde in de periode na FW 24 aangehouden. Als deze waarden er niet waren in en na FW 24, werd de FW 12-waarde aangehouden. SVR-percentages met "missing=failure"-benadering waren 17/80 [21,3 %] voor PR48, 94/162 [58,0 %] voor Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %] voor Victrelis-PR48.
- § Het aantal proefpersonen met cirrose is beperkt (waarbij 39 personen werden behandeld met Victrelis van de in totaal 49 personen).

Sustained Virologic Response (SVR) voor patiënten die tot behandelingsweek 36 dezelfde behandeling kregen

Tabel 8 toont de Sustained Virologic Response per behandelingsarm voor patiënten bij wie eerdere therapie heeft gefaald, die early responders en late responders waren en die tot week 36 dezelfde behandeling kregen.

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

Tabel 8
Sustained Virologic Response (SVR), End of Treatment (EOT) en Relapse voor patiënten bij wie
eerdere therapie heeft gefaald (early en late responders)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Puntschatting van het verschil (Victrelis-RGT minus Victrelis- PR48) [95 %-BI]
Early responders (N=144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,2]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Relapse %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Late responders (N=75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relapse %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Als een conservatieve maatregel in het licht van de beperkingen van de gegevens wordt het aanbevolen bij eerder behandelde patiënten-early responders de totale behandelingsduur te verlengen tot 48 weken in plaats van de onderzochte totale behandelingsduur van 36 weken (onderzochte RGT), met een consolidatiefase met peginterferon/ribavirine van 12 weken aan het einde van de tripeltherapie in week 36.

Een onderzoek met peginterferon alfa-2a bij eerder behandelde patiënten gaf consistente resultaten in vergelijking met studie P05101 (zie rubriek 4.4).

Patiënten bij wie eerdere therapie heeft gefaald: eerdere nulresponders, partiële responders en relapsers op behandeling met interferon en ribavirine

PROVIDE (P05514) was een open-label studie met één onderzoeksarm met Victrelis 800 mg oraal driemaal daags in combinatie met PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week subcutaan en op gewicht gebaseerd ribavirine (600–1400 mg 2 da) oraal toegediend] bij volwassen proefpersonen met chronische infectie met hepatitis C (HCV) genotype 1 die geen SVR bereikten in de PR-controlearmen van eerdere fase 2- en 3-studies met combinatietherapie met Victrelis. Proefpersonen die opgenomen werden in PROVIDE binnen 2 weken na de laatste dosis PR in het hoofdonderzoek, kregen Victrelis 800 mg driemaal daags + PR gedurende 44 weken. Proefpersonen die niet binnen 2 weken in dit onderzoek opgenomen konden worden, kregen PR gedurende 4 weken gevolgd door Victrelis 800 mg driemaal daags + PR gedurende 44 weken.

De proefpersonen bevatten 62 % (104/168) genotype 1a en 38 % (63/168) genotype 1b. Tien procent van de proefpersonen (17/168) waren cirrotisch, waaronder 3 (6 %) eerdere nulresponders, 2 (7 %) eerdere relapsers en 12 (14 %) eerdere partiële responders.

De SVR-percentages bij proefpersonen die minstens één dosis van enige studiemedicatie kregen (intent-to-Treat-populatie) worden getoond in tabel 9.

De SVR-percentages bij degenen die minstens één dosis Victrelis kregen (d.w.z. uitgezonderd patiënten die stopten met de behandeling gedurende PR lead-in) zijn 41 % voor nulresponders, 67 % voor partiële responders en 96 % voor relapsers.

Tabel 9
Sustained Virologic Response (SVR)*, End of Treatment (EOT) en Relapse-percentages bij**
proefpersonen bij wie eerdere therapie heeft gefaald

	Nulresponders*** in hoofdonderzoek (52)	Partiële responders**** in hoofdonderzoek (85)	Relapsers† in hoofdonderzoek (29)	Alle proefpersonen (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)
Relapse** %, (n/N)	13 % (3/23)	15 % (10/67)	0 % (0/27)	11 % (13/117)

* De Intent-to-Treat (ITT) populatie bestond uit alle proefpersonen (N=168) die minstens één dosis van enig studiegeneesmiddel (peginterferon alfa-2b, ribavirine of Victrelis) kregen. De verdeling van de proefpersonen naar etniciteit was als volgt: 84 % blank, 13 % negroïde, 2 % Aziatisch en 1 % overig. De verdeling van de proefpersonen naar geslacht was 67 % man en 33 % vrouw.

** Relapse-percentage was het aandeel proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij End of Treatment (EOT) en detecteerbaar HCV-RNA bij End of Follow-up (EOF) bij proefpersonen die niet-detecteerbaar waren bij EOT en bij wie gegevens over EOF niet ontbraken.

*** Nulresponder: proefpersoon die minder dan een daling van 2-log₁₀ HCV-RNA had in behandelingsweek 12 met peginterferon alfa-2b en ribavirine.

**** Partiële responder: proefpersoon die niet de SVR bereikte na minstens 12 weken van voorafgaande behandeling met peginterferon alfa-2b en ribavirine, maar wel een ≥ 2 log₁₀ reductie in HCV-RNA in week 12 en detecteerbaar HCV-RNA had bij End of Treatment (EOT).

† Relapser: proefpersoon die niet de SVR bereikte na minstens 12 weken van voorafgaande behandeling met peginterferon alfa-2b en ribavirine, maar die niet-detecteerbaar HCV-RNA had bij het einde van de behandeling.

§ SVR: gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma HCV-RNA in follow-upweek (FW) 24. Als andere HCV-RNA waarden beschikbaar waren na FW 24, werd de laatste beschikbare waarde in de periode na FW 24 aangehouden. Als deze waarden er niet waren in en na FW 24, werd de FW 12-waarde aangehouden.

Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

Een follow-upstudie van 3 jaar met proefpersonen die SVR bereikten met een op Victrelis gebaseerd behandelingsschema, toonde aan dat > 99 % (693/696) van de patiënten hun SVR behielden (geen relapse) gedurende de beschikbare follow-upperiode (mediane duur van 3,4 jaar).

Verkennde farmacogenomische analyse van IL28B in fase 3-studies met Victrelis

Een genetische variant bij het gen dat codeert voor interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, een C in T-verandering) is een sterke voorspeller van respons op peginterferon alfa-2b/ribavirine. *IL28B* rs12979860 is gegenotypeerd bij 653 van 1048 (62 %) proefpersonen in SPRINT-2 (niet eerder behandeld) en 259 van 394 (66 %) proefpersonen in RESPOND-2 (eerdere behandeling gefaald) [zie rubriek 5.1 voor beschrijving van de klinische studies]. De resultaten van deze retrospectieve subgroepanalyse moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de kleine steekproefgrootte en mogelijke verschillen in de substudiepopulatie ten opzichte van de algehele studiepopulatie.

De mate van meerwaarde van Victrelis bovenop de duotherapie bij C/C-patiënten hangt af van de kans op het bereiken van SVR met de duotherapie alleen. Bij C/C-patiënten die niet eerder behandeld werden en tripeltherapie kregen had 89 % niet-detecteerbaar HCV-RNA in behandelingsweek 8; deze

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

patiënten zijn geschikt voor korter durende therapie in vergelijking met 52 % bij niet eerder behandeld niet-C/C-patiënten.

Tabel 10
Percentages Sustained Virologic Response (SVR) per *IL28B* rs12979860-genotype

Klinische studie	<i>IL28B</i> rs12979860-genotype	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (niet eerder behandelde proefpersonen)	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 (proefpersonen bij wie eerdere therapie heeft gefaald)	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)

*Zie de beschrijving van de klinische studies in rubriek 5.1 voor elke behandelingsarm.

Of, bij behandeling, uit een vroege virale respons en/of *IL28B*-genotype met betrouwbare vast te stellen welke patiënten waarschijnlijk geen significant voordeel ondervonden van boceprevir (hogere SVR-percentages of kortere behandelingsduur) boven op de duotherapie wordt momenteel nog onderzocht.

Gebruik van dosisverlaging ribavirine versus erythropoëtine bij de behandeling van anemie bij eerder onbehandelde proefpersonen

Een gerandomiseerd, open-label onderzoek met parallelarmen (P06086) is verricht om twee strategieën voor de behandeling van anemie (gebruik van erythropoëtine versus dosisverlaging ribavirine) te vergelijken bij 687 proefpersonen, onder wie 60 cirrotische patiënten, met eerder onbehandelde CHC-genotype 1-infectie die anemisch werden tijdens behandeling met Victrelis 800 mg oraal driemaal daags in combinatie met PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/week subcutaan en ribavirine op basis van gewicht (600–1400 mg tweemaal daags) oraal verdeeld tweemaal daags].

Als de serumhemoglobineconcentraties bleven afnemen naar ≤ 8,5 g/dl konden proefpersonen worden behandeld met aanvullende interventies tegen anemie, waaronder het gebruik van erythropoëtine of dosisverlaging ribavirine.

De SVR-percentages bij proefpersonen die waren gerandomiseerd voor dosisverlaging ribavirine en degenen die waren gerandomiseerd voor erythropoëtine waren vergelijkbaar.

Tabel 11

Percentages Sustained Virologic Response (SVR)* en Relapse† voor gebruik van dosisverlaging ribavirine versus erythropoëetine bij de behandeling van anemie bij eerder onbehandelde proefpersonen

	Proefpersonen gerandomiseerd naar dosisverlaging ribavirine (N=249)	Proefpersonen gerandomiseerd naar erythropoëetine (N=251)
SVR‡ %, (n/N)	71,5 % (178/249)	70,9 % (178/251)
Relapse %, (n/N)	9,7 % (19/196)	9,6 % (19/197)

* De Full Analysis Set (FAS) omvatte alle proefpersonen die anemisch werden (serumhemoglobine ongeveer ≤ 10 g/dl binnen de behandelingsperiode) en werden gerandomiseerd voor gebruik van hetzij dosisverlaging ribavirine of erythropoëetine (N=500). De gemiddelde leeftijd van de gerandomiseerde proefpersonen was 49 jaar. De verdeling van de proefpersonen naar ras was als volgt: 77 % blank, 19 % negroïde, en 4 % overige. De verdeling van de proefpersonen naar geslacht was 37 % mannen en 63 % vrouwen.

† Relapse-percentage was het aandeel proefpersonen met niet-detecteerbaar HCV-RNA bij End of Treatment (EOT) en detecteerbaar HCV-RNA bij End of Follow-up (EOF) bij proefpersonen die niet-detecteerbaar waren bij EOT en bij wie gegevens over EOF niet ontbraken.

‡ SVR: gedefinieerd als niet-detecteerbaar¹ plasma HCV-RNA in follow-upweek 24. Als andere HCV-RNA-waarden beschikbaar waren na FW 24, werd de laatste beschikbare waarde in de periode na FW 24 aangehouden. Als deze waarden er niet waren in en na FW 24, werd de FW 12-waarde aangehouden. De SVR-percentages met 'missing=failure'-benadering waren vergelijkbaar met die in de tabel: 69,9 % (174/249) bij proefpersonen gerandomiseerd voor dosisverlaging ribavirine; 68,5 % (172/251) bij proefpersonen gerandomiseerd voor erythropoëetine.

Er waren 77 proefpersonen die ≥ 5 stappen dosisverlaging ribavirine kregen voor de behandeling van anemie. Voor de meeste van deze proefpersonen (N=54) was de laagste dosis ribavirine die minstens 14 dagen lang was toegediend, ≥ 600 mg/dag. Een beperkt aantal proefpersonen (N=12) kreeg ≤ 200 mg/dag ribavirine gedurende minstens 14 dagen.

Het percentage stopzetting van de behandeling wegens anemie was 2 % (5/249) bij proefpersonen die waren gerandomiseerd voor dosisverlaging ribavirine en 2 % (6/251) bij proefpersonen die waren gerandomiseerd voor erythropoëetine. Het percentage transfusie was 4 % (10/249) bij proefpersonen die waren gerandomiseerd voor dosisverlaging ribavirine en 2 % (5/251) bij proefpersonen die waren gerandomiseerd voor erythropoëetine.

Het gebruik van erytropoëetische stimulerende middelen ging gepaard met een hoger risico op trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonale embolie, acuut hartinfarct, cerebrovasculair accident en diepveneuze trombose.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Victrelis in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met chronisch virale hepatitis C (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Boceprevir werd na orale toediening geabsorbeerd met een mediane $T_{\max}$ van 2 uur. De steady-state AUC, $C_{\max}$ en $C_{\min}$ namen minder dan dosisproportioneel toe en de individuele blootstellingen overlaptten aanzienlijk bij 800 mg en 1200 mg, wat een verminderde absorptie bij hogere doses

¹ In klinisch onderzoek werd het HCV-RNA in het plasma gemeten met een Roche COBAS TaqMan-assay met een detectielimiet van 9,3 IE/ml en een kwantificeringslimiet van 25 IE/ml.

aannemelijk maakt. Accumulatie is minimaal en de farmacokinetische steady-state wordt met driemaaldaagse toediening na ongeveer 1 dag bereikt.

Bij gezonde proefpersonen die alleen 800 mg driemaal daags kregen, werd de blootstelling aan boceprevir gekenmerkt door een AUC(τ) van 6147 ng u/ml, $C_{\max}$ van 1913 ng/ml, en $C_{\min}$ van 90 ng/ml. De farmacokinetische resultaten waren voor gezonde proefpersonen en met HCV geïnfecteerde proefpersonen ongeveer gelijk.

De absolute biologische beschikbaarheid van Victrelis is niet onderzocht.

Effect van voedsel op orale absorptie

Victrelis moet met voedsel worden toegediend. Voedsel vergrootte de blootstelling aan boceprevir met maximaal 60 % bij 800 mg driemaal daags toegediend bij een maaltijd in vergelijking tot een nuchtere toestand. De biologische beschikbaarheid van boceprevir is ongeacht het soort maaltijd (dat wil zeggen vetrijk in vergelijking tot vetarm) of tijdstip (5 minuten voor het eten, tijdens een maaltijd of direct na een maaltijd).

Distributie

Boceprevir heeft een gemiddeld schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 772 l bij steady-state. De eiwitbinding in plasma bij mensen is ongeveer 75 % na een eenmalige dosis Victrelis 800 mg. Boceprevir wordt toegediend als een ongeveer gelijk verdeeld mengsel van twee diastereomeren die snel in het plasma in elkaar omgezet worden. Bij steady-state is de blootstellingsratio voor de twee diastereomeren ongeveer 2:1, waarbij de meest voorkomende diastereomeer farmacologisch actief is.

Biotransformatie

Uit onderzoek *in vitro* blijkt dat boceprevir voornamelijk via de door aldo-ketoreductase (AKR) gemedieerde pathway gemetaboliseerd wordt tot ketongereducerde metabolieten die onwerkzaam zijn tegen HCV. Na een eenmalige orale dosis van 800 mg van ^{14}C -boceprevir waren de meest voorkomende circulerende metabolieten een diastieriomerisch mengsel van ketongereducerde metabolieten met een gemiddelde blootstelling die ongeveer 4 maal groter was dan die van boceprevir. Ook boceprevir ondergaat eveneens, in mindere mate, door CYP3A4/5 gemedieerd oxidatief metabolisme.

Eliminatie

Boceprevir wordt geëlimineerd met een gemiddelde plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 3,4 uur. Boceprevir heeft een gemiddelde klaring uit het totale lichaam van ongeveer 161 l/u. Na een eenmalige orale dosis van 800 mg ^{14}C -boceprevir werd ongeveer 79 % resp. 9 % van de dosis in de feces en urine uitgescheiden, waarbij ongeveer 8 % en 3 % van het toegediende radioactieve koolstof werd geëlimineerd als boceprevir in de feces en urine. Uit de gegevens blijkt dat boceprevir voornamelijk door de lever wordt uitgescheiden.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

In een onderzoek bij patiënten met wisselende mates van stabiele chronische leverfunctiestoornis (licht, matig en ernstig) werden geen klinisch significante verschillen in farmacokinetische parameters gevonden en er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Voor aanvullende informatie over het gebruik van Victrelis bij patiënten met gevorderde leverziekte, zie rubriek 4.4.

Nierfunctiestoornis

Er werden tussen patiënten met nierlijden in het eindstadium (ESRD) en gezonde proefpersonen geen klinisch belangrijke verschillen in farmacokinetische parameters waargenomen. Boceprevir wordt niet door dialyse verwijderd. Bij deze patiënten en bij patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft ongeacht de mate daarvan de dosering niet te worden aangepast.

Geslacht

Er zijn in de fase III-studies bij volwassen patiënten geen farmacokinetische verschillen waargenomen die met het geslacht verband houden.

Ras

Bij populatie-farmacokinetische analyse van Victrelis bleek dat ras geen duidelijk effect op de blootstelling had.

Leeftijd

Bij populatie-farmacokinetische analyse van Victrelis bleek dat leeftijd geen duidelijk effect op de blootstelling had.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een *in-vitro*-onderzoek met Purkinje-vezels van honden, verlengde boceprevir de duur van de actiepotentiaal met omgekeerde frequentieafhankelijkheid; de klinische relevantie ervan staat nog niet vast.

Bij toxiciteitsstudies met herhaalde doses gaf boceprevir testikeldegeneratie te zien bij ratten bij een systemische blootstelling die lager was dan die bij de aanbevolen therapeutische dosis bij mensen. Dit is niet waargenomen bij muizen en apen.

Boceprevir was in een serie *in-vitro*- of *in-vivo*bepalingen, waaronder bacteriële mutageniteit, lymfocyten uit humaan perifeer bloed en de micronucleus van de muis, niet genotoxisch.

In 2-jarige carcinogeniteitsstudies werd geen carcinogeniciteit gezien, maar er was een verhoging van de incidentie van hepatocellulaire adenomen bij muizen die niet statistisch significant was, bij systemische blootstellingen die een factor 5,7 hoger waren dan die bij mensen bij de aanbevolen therapeutische dosis. Er werden bij ratten geen carcinomen of adenomen gezien. Men veronderstelt dat de hepatocellulaire tumoren veroorzaakt worden door enzyminductie; deze zijn dus voor mensen niet relevant.

Boceprevir/stoffen uit het geneesmiddel bleken bij ratten in de moedermelk te komen. Men schat dat de blootstelling aan boceprevir bij zuigelingen bij mensen minder is dan 1 % van de dosis.

Bij wijfjesratten induceerde boceprevir bij een blootstelling die een factor 1,2 hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen therapeutische dosis reversibele effecten op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Een verminderde vruchtbaarheid is ook gezien bij mannetjesratten, naar alle waarschijnlijkheid als gevolg van testikeldegeneratie (er is bij muizen en apen geen testikeldegeneratie gezien). Boceprevir bleek bij zowel ratten als konijnen bij voor het moederdier toxische doses geen embryonaal of teratogeen potentieel te hebben.

Gegevens verkregen bij jonge ratten maken aannemelijk dat het farmacokinetisch profiel van boceprevir anders kan zijn dan bij volwassen ratten, mogelijk door immaturiteit van sommige metabole pathways. Er zijn geen klinische gegevens over blootstelling bij kinderen beschikbaar (zie rubriek 4.2).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule:

Natriumlaurylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Gepregelatineerd zetmeel
Magnesiumstearaat

Omhulsel capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Rode drukinkt bevat:

Schellak
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de apotheek

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren door de patiënt

- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C) tot de uiterste houdbaarheidsdatum.
- OF
- Bewaren buiten de koelkast beneden 30 °C gedurende maximaal 3 maanden tot de uiterste houdbaarheidsdatum. Na deze periode moet het geneesmiddel vernietigd worden.
- Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige polychloortrifluorethyleen/PVC/aluminium blisterverpakkingen met 4 harde capsules per blisterholte. Elke blisterholte wordt afgesloten met de afpelbare laag en met hitte verzegeld in een configuratie van 3 blisterholten per blisterkaart, en verpakt.

Verpakkingsgrootten: doosje met 84 harde capsules en multipack met 336 (4 verpakkingen met elk 84) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2011
Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NASEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat bij het op de markt brengen alle artsen die naar verwachting Victrelis zullen voorschrijven of gebruiken, worden voorzien van een voorlichtingspakket voor professionele zorgverleners dat het volgende bevat:

- het voorlichtingsmateriaal voor de arts
- de Samenvatting van de productkenmerken (in zijn geheel)
- de bijsluiter met informatie voor gebruikers

Het voorlichtingsmateriaal voor de arts dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:

- gedetailleerde informatie over het risico op hematologische aandoeningen (met name anemie) waarmee Victrelis gepaard gaat, bestaande uit de feitelijke beschrijving van de hematologische aandoeningen in termen van frequentie en tijd tot het ontstaan en daaraan gerelateerde klinische symptomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BJSUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos met blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Victrelis 200 mg harde capsules
boceprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 mg boceprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multipack: 336 (4 verpakkingen met elk 84) harde capsules
84 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)



Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Niet door de blisterverpakking heen drukken.
Met voedsel innemen.
3 maal per dag innemen: ochtend, middag en avond.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**Bewaren in de apotheek**

Bewaren in de koelkast.

Bewaren door de patiënt

- Bewaren in de koelkast tot de uiterste houdbaarheidsdatum.

OF

- Bewaren buiten de koelkast beneden 30 °C gedurende maximaal 3 maanden tot de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck, Sharp & Dohme Ltd.

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/704/001 336 harde capsules

EU/1/11/704/002 84 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

victrelis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Binnendoos zonder blue box****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Victrelis 200 mg harde capsules
boceprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 mg boceprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 harde capsules. Onderdeel van multipack, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Niet door de blisterverpakking heen drukken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

- Bewaren in de koelkast tot de uiterste houdbaarheidsdatum.
- OF
- Buiten de koelkast beneden 30 °C gedurende maximaal 3 maanden tot de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/704/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

victrelis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Victrelis 200 mg harde capsules
boceprevir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



Hier openen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Victrelis 200 mg harde capsules boceprevir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Victrelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Victrelis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Victrelis?

Victrelis bevat de werkzame stof boceprevir die hepatitis C helpt bestrijden door de vermenigvuldiging van het virus te stoppen. Victrelis moet altijd samen met twee andere geneesmiddelen worden gebruikt. Deze bevatten de werkzame stoffen peginterferon alfa en ribavirine. Victrelis mag niet alleen worden gebruikt.

Waarvoor wordt Victrelis gebruikt?

Victrelis, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, wordt gebruikt voor chronische infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen (ook HCV-infectie genoemd).

Victrelis kan worden gebruikt bij volwassenen die niet eerder tegen HCV-infectie zijn behandeld of die eerder geneesmiddelen hebben gebruikt die 'interferonen' en 'gepegyleerde interferonen' worden genoemd.

Hoe werkt Victrelis?

Victrelis remt de directe vermenigvuldiging van het virus en draagt op die manier bij aan het verlagen van de hoeveelheid hepatitis C-virus in uw lichaam.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel, in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine, niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **zwanger**.
- U heeft een aandoening die 'auto-immuunhepatitis' wordt genoemd.
- U gebruikt bepridil, pimozide, lurasidon, oraal midazolam, oraal triazolam, simvastatine, lovastatine, alfuzosine, silodosine, ergotaminepreparaten (zoals dihydro-ergotamine,

ergonovine, ergotamine of methylergonovine), lumefantrine, halofantrine, quetiapine of tyrosinekinaseremmers.

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is, gebruik Victrelis dan niet. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Victrelis gebruikt.

Herinnering: Lees ook de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’ van de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine voordat u met Victrelis begint.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u ooit een probleem met uw bloed, zoals **bloedarmoede (anemie)** (als u te weinig gezonde rode bloedcellen heeft die de zuurstof in uw lichaam vervoeren) heeft gehad
- als u ooit een probleem met uw bloed, zoals neutropenie (een tekort aan een bepaald type witte bloedcellen) heeft gehad. Neutropenie tast het vermogen van het lichaam aan om infecties te bestrijden
- als u ooit een probleem met uw bloed, zoals pancytopenie (een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode en witte bloedcellen) heeft gehad
- als u een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad, omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren
- als u lijdt aan leverfalen
- als u een ander probleem met de **lever** heeft naast hepatitis C-infectie
- als u **hiv** (humaan immunodeficiëntievirus) heeft of ooit andere problemen met uw immuunsysteem heeft gehad
- als u ooit een orgaantransplantatie heeft gehad
- als u hepatitis C heeft anders dan genotype 1
- als u een patiënt bent bij wie eerdere behandeling met een HCV-proteaseremmer niet gewerkt heeft
- als u of iemand in uw familie een onregelmatige hartslag heeft, in het bijzonder een aandoening die ‘QT-verlenging’ wordt genoemd
- als de hoeveelheid kalium in uw bloed te laag is (hypokaliëmie).

Als een van het bovenstaande op u van toepassing is (of u weet het niet zeker) overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Victrelis gebruikt.

Ernstige allergische reacties zijn gemeld bij het gebruik van Victrelis in combinatie met ribavirine en peginterferon alfa. Lees de rubriek ‘Mogelijke bijwerkingen’ voor meer informatie.

Onderzoeken

Uw arts zal regelmatig uw bloed laten onderzoeken. Deze bloedonderzoeken worden om verschillende redenen gedaan:

- zodat uw arts weet of de behandeling bij u werkt
- om uw arts te helpen bepalen hoe lang u met Victrelis behandeld moet worden
- om te controleren op bijwerkingen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Victrelis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidengeneesmiddelen.

U mag met name Victrelis niet gebruiken als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- alfuzosine en silodosine – gebruikt om de verschijnselen van een vergrote prostaat te behandelen
- bepridil – gebruikt voor hartproblemen

- pimozide of lurasidon – gebruikt voor psychische problemen
- oraal midazolam of oraal triazolam – een kalmerend middel, via de mond ingenomen
- statines – simvastatine of lovastatine
- ‘ergotamine’-geneesmiddelen, zoals dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine of methylergonovine – gebruikt tegen migraine en clusterhoofdpijn
- lumefantrine en halofantrine – geneesmiddelen tegen malaria
- quetiapine – gebruikt bij de behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressie
- tyrosinekinaseremmers – gebruikt tegen kanker.

Gebruik Victrelis niet als u een van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Victrelis gebruikt.

Vertel het ook uw arts of apotheker als u een van de volgende middelen gebruikt:

- anticonceptiemiddelen - drospirenon
- CYP3A4-inductoren (zoals antibiotica – rifampicine en geneesmiddelen tegen epilepsie (anticonvulsiva) - carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne)
- geneesmiddelen tegen hartritmestatoornissen (antiarritmica) - amiodaron, kinidine
- antimicrobieel geneesmiddel – pentamidine
- bepaalde antipsychotische middelen (neuroleptica)
- schimmeldodende middelen - ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- hiv-niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers – efavirenz, etravirine
- hiv-proteaseremmers – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- intraveneuze kalmerende middelen - benzodiazepinen (bijvoorbeeld alprazolam, midazolam, triazolam)
- middelen die het immuunsysteem onderdrukken - tacrolimus, sirolimus, ciclosporine
- bepaalde statines - atorvastatine of pravastatine
- methadon
- hormoonsubstitutie therapie – geneesmiddelen op basis van oestrogeen
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen – calciumantagonisten (bijvoorbeeld amlodipine, diltiazem, felodipine, nifedipine, nisoldipine, verapamil)
- geneesmiddelen om verschijnselen van een vergrote prostaat te behandelen – doxazosine en tamsulosine
- warfarine en andere vergelijkbare geneesmiddelen aangeduid als vitamine K-antagonisten die worden gebruikt om het bloed te verdunnen. Uw arts kan het nodig vinden om vaker uw bloed te onderzoeken om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag niet zwanger worden tijdens het gebruik van Victrelis met ribavirine. Ribavirine kan grote schade aan een ongeboren baby toebrengen. Daarom moeten u en uw partner **speciale voorzorgsmaatregelen** treffen bij seksuele activiteit als de kans op een zwangerschap bestaat:

- als u een **vrouw** bent in de vruchtbare leeftijd die ribavirine gebruikt:
u moet een negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan de behandeling, iedere maand tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken gedurende de periode dat u ribavirine gebruikt en nog tot 4 maanden na het stoppen van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine gebruikt:
u mag geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u **een condoom gebruikt**. Dat verkleint de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is, maar wel de vruchtbare leeftijd heeft, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden nadat de behandeling is gestopt. U en uw vrouwelijke partner moeten een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met

ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit moet worden besproken met uw arts.

Boceprevir kan in de moedermelk terechtkomen. Als u borstvoeding geeft, zal uw arts u adviseren om te stoppen met de borstvoeding of om tijdens de borstvoeding met Victrelis te stoppen.

Herinnering: Lees voor gebruik van Victrelis ook de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' van de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Victrelis heeft geen invloed op uw vermogen om een voertuig te besturen of gereedschap of machines te gebruiken. Echter, de combinatie van de behandeling met Victrelis, peginterferon alfa en ribavirine kan vermoeidheid, zwakte, een draaierig gevoel in uw hoofd, veranderingen in uw bloeddruk, verwardheid of moeite met scherp zien veroorzaken. Als dit gebeurt, ga dan niet rijden of gereedschap of machines gebruiken.

Victrelis bevat lactose

Victrelis bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft gezegd dat u bepaalde suikers niet verdraagt of verteert (u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers), bijvoorbeeld Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u van dit geneesmiddel gebruiken?

De aanbevolen dosering van Victrelis is 4 capsules driemaal per dag (in totaal 12 capsules per dag). Neem de capsules 's ochtends, 's middags en 's avonds met een maaltijd of lichte snack (tussendoortje) in. Het gebruik zonder voedsel kan de kans op een succesvolle behandeling ernstig in gevaar brengen.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Pel het flapje weg om bij de capsule te komen – druk de capsule niet door de blisterverpakking heen omdat de capsule dan kapot kan gaan.
- Neem dit geneesmiddel via de mond (oraal) in.
- Dit geneesmiddel moet met een maaltijd of lichte snack (tussendoortje) worden ingenomen.
- Victrelis wordt altijd ingenomen in combinatie met peginterferon alfa en ribavirine.
- De duur van de toediening van deze geneesmiddelen hangt af van uw reactie op het middel en het behandelingsplan.

Herinnering: Lees voor gebruik van Victrelis ook de rubriek 'Mogelijke bijwerkingen' van de bijsluiters van peginterferon alfa en ribavirine.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Victrelis heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan contact op met uw arts of ga direct naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis vergeet en het duurt nog meer dan 2 uur voordat u de volgende dosis moet innemen, neem de vergeten dosis dan met voedsel in. Ga daarna verder met het schema voor het innemen van uw capsules zoals gebruikelijk.

- Als u de volgende dosis in minder dan 2 uur moet innemen, sla de vergeten dosis dan over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u vragen heeft over wat u moet doen, overleg dan met uw arts.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met gebruik van Victrelis totdat uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker, omdat het mogelijk is dat uw behandeling niet werkt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Met dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt, stop dan met het gebruik van Victrelis en raadpleeg direct een arts; het kan zijn dat u spoedeisende medische zorg nodig heeft:

- moeite met ademen of slikken, piepende ademhaling, netelroos (galbulten), jeuk, zwelling van uw gezicht, ogen, lippen, tong of keel – dit zijn verschijnselen van een allergische reactie.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Algemeen: hoofdpijn; rillingen, koorts; misselijkheid; griepachtige verschijnselen; duizeligheid, weinig energie; niet kunnen slapen; weinig eetlust, gewichtsverlies; kortademigheid

Mond, neus of keel: hoest; droge mond; veranderde smaak

Huid en haar: droge huid, jeuk, uitslag; haaruitval of dunner worden van het haar

Gewrichten en spieren: ongebruikelijke zwakte; pijnlijke, gezwollen gewrichten; spierpijn die niet door inspanning komt

Maag en darmen: diarree; braken

Psychisch: zich nerveus voelen; gevoel van diep verdriet of niets waard zijn (depressie); prikkelbaarheid, gespannenheid en rusteloosheid

Bloed: weinig rode bloedcellen (anemie), vermindering van het aantal rode bloedcellen – verschijnselen daarvan kunnen zijn vermoeidheid, hoofdpijn, buiten adem raken bij inspanning; weinig neutrofielen (neutropenie), weinig witte bloedcellen – verschijnselen daarvan kunnen zijn meer infecties krijgen dan normaal, met onder andere koorts, hevige rillingen, keelpijn of zweertjes in de mond

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Algemeen: beven; flauwvallen; moeite met ademen; dorst; moeite met slapen; bonkende hoofdpijn; algemeen onwel gevoel; draaierig gevoel

Ogen of oren: droge ogen; suizen in de oren; veranderingen in het zien

Mond, neus of keel: pijn in de mond, tand-/kiespijn; pijn bij slikken; bloedneus, verstopte neus; dingen ruiken anders; pijnlijke bultjes in de mond; erg veel dorst met een droge mond of droge huid; zwelling van de schildklier, nek of stembanden; traag werkende schildklier; zweertjes of zwelling in de mond, brandend gevoel op de tong; spanning of vol gevoel in de neus, de wangen en achter de ogen – soms met een bonkende hoofdpijn, koorts of verstopte neus (voorhoofdsholteontsteking)

Huid en haar: koortslip, tintelen of gevoelloosheid van de huid; tastzin of gevoel verminderd; huiduitslag, vlekkerige huiduitslag, rode huid; rode verheven huiduitslag soms met blaasjes met pus; warme, gevoelige en rode huid, soms met koorts en rillingen; meer zweten; huidziekte met dikke vlekken rode huid – vaak met zilverachtige schilfers

Gewrichten en spieren: spiertrekkingen; moe gevoel, spierzwakte, het koud hebben; rugpijn, nekpijn, pijn in de armen of benen

Maag en darmen: pijn in de maag en rechtsboven in de buik of de rug; een brandend gevoel in de maag, maag van streek; opgeblazen gevoel, boeren

Anus: winderigheid; aambeien; moeilijke ontlasting (verstopping)

Urine: vaker moeten plassen dan normaal

Seksueel: minder zin in seks; moeilijker om een erectie te krijgen of te behouden

Psychische aandoening: stemmingsveranderingen, gevoel van onrust; geheugenverlies, moeite met concentreren

Borst: moeite met ademen; last van de borst, pijn op de borst; zwaar gevoel in de borst met moeite met ademen of piepende ademhaling

Hart of bloedsomloop: snelle of onregelmatige hartslag; hoge of lage bloeddruk

Bloed: minder bloedplaatjes – verschijnselen kunnen zijn dat u makkelijker dan normaal een bloeding of blauwe plek krijgt; hoge suiker (glucose-)gehalten in het bloed; hoge triglyceridegehalten in het bloed; hoge urinezuurgehalten in het bloed; een combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode en witte bloedcellen (pancytopenie); een abnormaal laag aantal witte bloedcellen (agranulocytose)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Algemeen: licht gevoel in het hoofd, artritis; meer neiging tot bloeden, gezwollen klieren in de nek, oksel of lies; intens brandend gevoel of stekende pijn; gevoelig voor licht, geluid, wat gevoeld wordt, of hoe voedsel smaakt; suikerziekte

Ogen of oren: roze oog; oogpijn; doofheid; moeite met horen; zwelling rond het ooglid; meer tranen; vocht uit het oor of de ogen; abnormaal gevoel rond het oog, rode vlek op het oogwit; geel worden van het oogwit of de huid

Mond, neus of keel: heesheid, droge keel of lippen; pijnlijk of bloedend tandvlees; gevoelig gebit of gebitspijn; gezwollen tong, verkleurd of niet zweertjes; blaren op de tong; ernstige pijn bij slikken; pijn op de borst bij de longen; pijn op de borst wordt erger bij diep inademen; overmatige speekselvorming; snel werkende schildklier

Huid en haar: netelroos (galbulten); open zweer; kan warmte niet verdragen; erg rood gezicht; bleek gezicht; gele huid; uitslag door vorstlicht; wond geneest niet normaal

Voeten of handen of benen of armen: gevoel van pijn, gevoelloosheid, tinteling of prikkeling; bloedstolsel in een ader; koud gevoel in een arm of been; pijnlijke ontsteking van de gewrichten, vooral in de voet (jicht)

Maag en darm: pijn onder in de buik; ontsteking van de alvleesklier

Urine: pijn bij plassen; brandend gevoel of moeite met plassen; 's nachts meerdere keren wakker worden om te plassen

Rectum of anus: jeuk aan de anus; geen ontlasting of verkleurde ontlasting krijgen; vaker ontlasting; bloeden uit de anus

Seksueel: menstruatie overgeslagen; zware of langdurige menstruatie; bloeding uit de baarmoeder (dat wil zeggen, langdurig, meer dan 7 dagen ernstige bloedingen met onregelmatige of vaker dan normale tussenpozen, het bloeden treedt op bij vrouwen na de menopauze minstens 6 maanden of 1 jaar nadat de menstruaties zijn gestopt)

Psychisch: woede; vijandige houding of gedrag; bedreigend gedrag; verslavingsproblemen, abnormaal gedrag; verwardheid; gedachten aan zelfmoord; plotselinge hevige angst of ongerustheid; gevoel dat u vervolgd wordt; moeite om problemen op te lossen

Spieren: pijn in uw botten; plaatselijke of wijdverspreide pijn

Borst: longontsteking

Hart of bloedsomloop: abnormale of snelle hartslag; hartziekte door slechte circulatie in het hart

Bloed: weinig kalium in het bloed; veel calcium in het bloed

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

Algemeen: moeite met ademen en slikken; tumor aan de schildklier; infectie in het bloed; zwelling of knobbels in lichaamsorganen; ziekte die leidt tot toenemende spierverlamming;

aandoening van de hersenen – verschijnselen kunnen zijn hoofdpijn en koorts, verlamming van een deel van het lichaam, stijve nek of gevoeligheid voor licht

Ogen of oren: oorpijn

Huid en haar: roodheid van de huid; bacteriële huidinfectie

Maag en darmen: problemen met de spijsvertering; bloed braken; braken, diarree en erge pijn in de rechterbovenhoek van de buik

Seksueel: minder sperma

Psychisch: stemmingswisselingen; gevoel dat uw leven een puinhoop is; dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (hallucinaties); gedachten aan zelfmoord, poging tot zelfmoord; gevoel van intens geluk (manie) en dan een gevoel van diepe droefheid of onwaardig zijn

Borst: buiten adem zijn tijdens plat liggen; ernstige longinfectie zoals longontsteking; scherpe pijn op de borst die het ergste is bij ademen; pijn achter het borstbeen die zich naar de nek en schouders kan verspreiden

Hart of bloedsomloop: hartaanval; ademhaling stopt; bloedstolsel in arm of been; minder doorbloeding naar delen van de hersenen (bijvoorbeeld duizeligheid, dubbelzien of zwakte aan beide kanten van het lichaam).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Huid en haar: ernstige uitslag, wat samen kan gaan met koorts, vermeerdheid, zwelling van het gezicht of de lymfeklieren, toename van eosinofielen (een soort witte bloedcellen), effecten op de lever, nieren of longen (een reactie die DRESS-syndroom genoemd wordt); ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (een reactie die Stevens-Johnsonsyndroom genoemd wordt)

Nier: nierfunctiestoornis (meestal omkeerbaar na beëindiging van de behandeling).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterfolie na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de apotheek

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren door de patiënt

• Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C) tot de uiterste houdbaarheidsdatum.

• Buiten de koelkast beneden 30 °C bewaren gedurende maximaal 3 maanden tot de uiterste houdbaarheidsdatum. Na deze periode moet het geneesmiddel vernietigd worden.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is boceprevir. Elke harde capsule bevat 200 mg boceprevir.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumlaurylsulfaat, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose, gepregelatineerd zetmeel, magnesiumstearaat, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), gelatine en schellak.

Hoe ziet Victrelis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsules hebben een geelbruine bovenkant met het logo 'MSD' in rode inkt erop gedrukt en een gebroken witte onderkant met daarop '314' in rode inkt gedrukt.

Afpeelbare blisterverpakking met 12 harde capsules (blisterstrip met 3x4 capsules).

Verpakkingsgrootten: doosje met 84 harde capsules en grootverpakking met 336 (4 verpakkingen met elk 84) harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

S-P Labo NV
Industriepark 30
B-2270 Heist-op-den-Berg
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/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)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 019 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dlmail@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 BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 299 8700
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 67364224
msd_lv@merck.com.

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.