

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Victrelis 200 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af bocepreviri.

Hjálparefni með þekktu verkun

Hvert hylki inniheldur 56 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvert hylki er með gulleita-brúna, ógagnsæja hettu með kennimerki „MSD“ áprentuðu með rauðu bleki og bolurinn er beinhvítur, ógagnsær með kóðanum „314“ áprentuðum með rauðu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Victrelis er ætlað til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C sýkingu, af arfgerð 1, ásamt peginterferoni alfa og ribavirini, hjá fullorðnum sjúklingum með starfhæfa lifur sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður eða hafa ekki haft gagn af fyrri meðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við langvinnri lifrabólgu C á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Victrelis.

Skammtar

Victrelis verður að gefa ásamt peginterferoni alfa og ribavirini. Nauðsynlegt er að kynna sér Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa og ribavirin (PR) áður en meðferð með Victrelis hefst.

Ráðlagður skammtur af Victrelis er 800 mg til inntöku með mat (máltíð eða léttri millimáltíð), þrisvar sinnum á sólarhring. Hámarkskammtur af Victrelis á sólarhring er 2.400 mg. Taka lyfsins án matar getur drejið úr verkun vegna ófullnægjandi útsetningar.

Sjúklingar sem eru ekki með skorpulifur og hafa ekki verið meðhöndlaðir áður eða hafa ekki haft gagn af fyrri meðferð

Fyrir suma undirhópa geta eftirfarandi skammtaráðleggingar verið ólíkar þeirri skömmtun sem rannsókuð var í 3. stigs rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Tafla 1

Meðferðarlengd miðað við svörun (Response Guided Therapy (RGT)) hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulífur og hafa ekki verið meðhöndlaðir áður eða hafa ekki haft gagn af fyrri meðferð með interferoni og ribavirini

	MAT* (Niðurstöður mælinga HCV-RNA [†])		ADGERÐ
	Í 8. meðferðarviku	Í 24. meðferðarviku	
Sjúklingar sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir	Greinist ekki	Greinist ekki	<p><i>Meðferðarlengd = 28 vikur</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Gefið peginterferon alfa og ribavirin í 4 vikur. Eftir það: Haldið áfram meðferð með öllum þremur lyfjunum (peginterferon alfa og ribavirini [PR] + Victrelis) og ljúkið þeirri meðferð eftir 28 meðferðarvikur.
	Greinist	Greinist ekki	<p><i>Meðferðarlengd = 48 vikur[‡]</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Gefið peginterferon alfa og ribavirin í 4 vikur. Eftir það: Haldið áfram meðferð með öllum þremur lyfjunum (peginterferon alfa og ribavirini + Victrelis) og ljúkið þeirri meðferð eftir 36 meðferðarvikur. Eftir það: Gefið peginterferon alfa og ribavirin og ljúkið þeirri meðferð eftir 48 meðferðarvikur
Sjúklingar sem hafa ekki gagn af fyrri meðferð	Greinist ekki	Greinist ekki	<p><i>Meðferðarlengd = 48 vikur</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Gefið peginterferon alfa og ribavirin í 4 vikur. Eftir það: Haldið áfram meðferð með öllum þremur lyfjunum (peginterferon alfa og ribavirini + Victrelis) og ljúkið þeirri meðferð eftir 36 meðferðarvikur. Eftir það: og síðan Gefið peginterferon alfa og ribavirin og ljúkið þeirri meðferð eftir 48 meðferðarvikur.
	Greinist	Greinist ekki	
<p>*Reglur um stöðvun meðferðar Ef niðurstöður HCV-RNA mælinga hjá sjúklingi sýna 1.000 a.e./ml eða fleiri í 8. meðferðarviku skal stöðva þriggja lyfja meðferð. Ef niðurstöður HCV-RNA mælinga sýna 100 a.e./ml eða fleiri í 12. meðferðarviku skal stöðva þriggja lyfja meðferð. Ef staðfest er að HCV-RNA mælist í 24. meðferðarviku hjá sjúklingi skal stöðva þriggja lyfja meðferð.</p> <p>[†] Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman 2.0 greiningu með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum. [‡] Þessi meðferðaráætlun hefur einungis verið rannsökuð hjá sjúklingum sem höfðu ekki gagn af fyrri meðferð, sem svöruðu meðferð seint (sjá kafla 5.1).</p>			

Allir sjúklingar með skorpulífur og sjúklingar sem hafa ekki svarað fyrri meðferð

- Ráðlögð meðferðarlengd er 48 vikur: 4 vikna tveggja lyfja meðferð með peginterferoni alfa + ribavirini + 44 vikna þriggja lyfja meðferð með peginterferoni alfa + ribavirini + Victrelis (Sjá reglu um stöðvun meðferðar fyrir alla sjúklinga, í töflu 1)
 - o Lengd þriggja lyfja meðferðar, eftir fyrstu 4 vikna meðferð með tveimur lyfjum, á ekki að vera styttri en 32 vikur. Þar sem stigvaxandi hætta er á aukaverkunum af Victrelis (aðallega blóðleysi) má, í þeim tilfellum sem sjúklingur þolir ekki meðferð, íhuga að halda áfram með 12 vikna tveggja lyfja meðferð síðustu 12 vikur meðferðarinnar í stað þriggja lyfja meðferðar (sjá kafla 4.8 og 5.1). Sjá kafla 4.4 varðandi frekari upplýsingar um notkun Victrelis hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm.

Sjúklingar sem svara illa interferoni

Hjá sjúklingum sem svara illa interferoni (skilgreint sem $< 1\text{-log}_{10}$ lækkun á HCV-RNA í 4. meðferðarviku) ætti að íhuga notkun þriggja lyfja meðferðar í hverju tilviki fyrir sig þar sem minni líkur eru á að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun (sustained virologic response (SVR)) með þriggja lyfja meðferð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Skömmtum sleppt

Ef sjúklingur hefur sleppt skammti og minna en tvær klst. eru þangað til hann á að taka næsta skammt, á hann ekki að taka skammtinn sem hann slepti.

Ef sjúklingur hefur sleppt skammti og tvær klst. eða meira eru þangað til hann á að taka næsta skammt, á hann að taka skammtinn sem hann slepti með mat og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Skammtaminnkun

Ekki er mælt með að minnka Victrelis skammt.

Ef sjúklingur fær alvarlega aukaverkun, sem hugsanlega tengist peginterferoni alfa og/eða ribavirini, skal minnka peginterferon alfa og/eða ribavirin skammt. Leitið viðbótarupplýsinga um skammtaminnkun og/eða stöðvun meðferðar með peginterferoni alfa og/eða ribavirini, í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa og ribavirin. Victrelis má ekki gefa án þess að peginterferon alfa og ribavirin sé gefið samhliða.

Reglur um stöðvun meðferðar

Stöðvun meðferðar er ráðlögð hjá öllum sjúklingum með 1) HCV-RNA gildi 1.000 a.e./ml eða hærri í 8. meðferðarviku; eða 2) HCV-RNA gildi 100 a.e./ml eða hærri í 12. meðferðarviku; eða 3) staðfestingun á að HCV-RNA mælist í 24. meðferðarviku.

Sérstakir sjúklingar

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á bocepreviri tóku ekki til nægjanlegs fjölda einstaklinga á aldrinum 65 ára og eldri, til þess að hægt væri að meta hvort þeir svara meðferð á annan hátt en yngri einstaklingar. Önnur klínísk reynsla hefur ekki leitt í ljós mun á svörun milli aldraðra og yngri sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun Victrelis skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á hvaða stigi sem er (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun Victrelis skammta hjá sjúklingum með lítið, í meðallagi mikið eða verulega skerta lifrarástarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á bocepreviri hjá sjúklingum með skorpulífur sem er óstarfhæf (sjá kafla 5.2). Sjá kafla 4.4 varðandi frekari upplýsingar um notkun Victrelis hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Álþynnunni er flett af þynnupakningunni til að ná í hörðu hylkin. Victrelis á að taka inn með fæðu (máltíð eða léttri millimáltíð).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með sjálfsonæmislifrabólgu.
- Samhliða notkun með lyfjum sem eru mjög háð CYP3A4/5 varðandi úthreinsun og lyfjum þar sem há plasmabéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum, t.d. midazolami og triazolami, bepridili, pimozidi, lurasidóni, lumefantrini, halofantrini, tyrosin kínsa berilum, simvastatíni, lovastatíni, quetiapíni, alfuzosíni, silodosíni og ergot afleiðum (dindóbergotamin, ergonovín, ergotamin, metylelgonovín) til inntöku (sjá kafla 4.5).
- Meðganga (sjá kafla 4.6).

Leitið viðbótarupplýsinga í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa og ribavirin.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðleysi

Greint hefur verið frá að blóðleysi hafi komið fram við meðferð með peginterferon alfa og ribavirini í 4. meðferðarviku. Viðbót bocephrevars við meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini tengist viðbótarlækkun blóðrauðapéttni um u.þ.b. 1 g/dl í 3. meðferðarviku samanborið við hefðbundna meðferð (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með Victrelis, peginterferon alfa 2-b og ribavirini samanborið við peginterferon alfa-2b og ribavirin eitt sér, var miðgildi tíma frá upphafi meðferðar þar til blóðrauðagildi var lægra en 10 g/dl svipað (71 dagur á bilinu 15-337 dagar og 71 dagur á bilinu 8-337 dagar, talið upp í sömu röð). Framkvæma skal heildartalningu blóðkorna (með deilitalningu hvítra blóðkorna) áður en meðferð hefst og eftir 2, 4, 8 og 12 meðferðarvikur og fylgjast síðan náið með heildarfjölda blóðkorna á öðrum tímupunktum, þegar það er klínískt viðeigandi. Ef blóðrauðagildi er < 10 g/dl (eða < 6,2 mmól/l) getur verið rétt að hefja meðferð við blóðleysi (sjá kafla 4.8).

Skammtaminnkun ribavirins er ákjósanlegasta meðferðarúræðið við meðferðartengdu blóðleysi (sjá kafla 5.1). Leitið upplýsinga í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir ribavirin varðandi skammtaminnkun og/eða meðferðarhlé eða stöðvun meðferðar með ribavirini. Ef stöðva þarf meðferð með ribavirini fyrir fullt og allt þarf einnig að hætta meðferð með peginterferon alfa og Victrelis.

Í rannsóknum þar sem borin er saman skammtaminnkun ribavirins og notkun erythropoietins sem meðferð við meðferðartengdu blóðleysi var notkun erythropoietins tengd aukinni hættu á sevarokssjúkdómum (sjá kafla 5.1).

Daufkyrningafæð

Viðbót bocephrevars við peginterferon alfa-2b og ribavirin meðferð leiddi til hærri tíðni daufkyrningafæðar og 3.-4. stigs daufkyrningafæðar samanborið við peginterferon alfa-2b og ribavirin eitt sér (sjá kafla 4.8).

Tíðni alvarlegra eða lífshættulegra sýkinga hefur tilhneigingu til að vera hærri í bocephrevar-örmunum en samanburðarörmunum. Framkvæma skal heildartalningu blóðkorna (með deilitalningu hvítra blóðkorna) áður en meðferð hefst og eftir 2, 4, 8 og 12 meðferðarvikur og fylgjast síðan náið með heildarfjölda blóðkorna á öðrum tímupunktum, þegar það er klínískt viðeigandi. Við fækkun

daufkyrninga getur þurft að minnka skammta peginterferon alfa eða hætta meðferð. Ef stöðva þarf meðferð fyrir fullt og allt með ribavirini þarf einnig að hætta meðferð með peginterferon alfa og Victrelis. Ráðlagt er að meta og hefja meðferð við sýkingum tafarlaust.

Samsett meðferð með peginterferon alfa-2a samanborið við alfa-2b:

Samanborið við samsetta meðferð með bocepreviri og peginterferoni alfa-2b og ribavirini, tengdist samsett meðferð með bocepreviri og peginterferoni alfa-2a og ribavirini hærri tíðni daufkyrnigafæðar (þ.á.m. 4. stigs daufkyrnigafæð) og hærri tíðni sýkinga.

Leitið upplýsinga í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa.

Blóðfrumnafæð

Greint hefur verið frá blóðfrumnafæð hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Victrelis peginterferoni alfa og ribavirini. Framkvæma skal heildartalningu blóðkorna (með deilitalningu hvítra blóðkorna) áður en meðferð hefst og eftir 2, 4, 8 og 12 meðferðarvikur og fylgjast síðan náið með heildarfjölda blóðkorna á öðrum tímum, þegar það er klínískt viðeigandi.

Ofnæmi

Í samsettri meðferð með Victrelis, peginterferoni alfa og ribavirini hafa komið fram alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, ofnæmisbjúgur). Ef slík viðbrögð koma fram, skal stöðva samsetta meðferð og hefja strax viðeigandi lyfjameðferð (sjá kafla 4.3 og 4.8)

Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm

Öryggi og verkun Victrelis í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með óstarfhæfa skorpulifur.

Leitið upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa varðandi frábendingu hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm þar sem lifur er óstarfhæf.

Blóðalbúmínlækkun og lækkaður blóðflagnafjöldi, ásamt alvarlegum sýkingum, hafa verið skilgreindir sem forspárþættir alvarlegra fylgikvilla lifrarsjúkdóms.

Samsett meðferð Victrelis, peginterferons alfa og ribavirins er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem hafa blóðflagnafjölda $< 100.000/\text{mm}^3$ og/eða albúmín í sermi $< 35 \text{ g/l}$ og/eða merki um storkukvilla (International Normalized Ratio (INR) $> 1,7$) í upphafi meðferðar. Ef meðferð er hafin er þörf á að hafa mjög náið eftirlit með einkennum sýkingar og versunar á lifrarstarfsemi.

Lyf sem innihalda drospirenon

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem nota lyf sem innihalda drospirenon og eru með sjúkdóma sem valda tilhneigingu til hækkaðs kalíums í blóði eða hjá sjúklingum sem nota kalíumsparandi þvagnesilyf. Íhuga skal annars konar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.5).

Liñlyfjameðferð með HCV próteasa

Á grundvelli niðurstaðna úr klínískum rannsóknum, má ekki nota Victrelis eitt sér vegna mikilla möguleika á auknu ónæmi þegar það er ekki notað í samsettri meðferð með lyfjum við lifrabólgu C (sjá kafla 5.1).

Ekki er vitað hvaða áhrif meðferð með Victrelis hefur á virkni HCV próteasahemla sem gefnir eru síðar, þ.m.t. endurmeðferð með Victrelis.

Rannsóknaniðurstöður

Leitið upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa og ribavirin varðandi mælingar sem ráðlagðar eru áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur, þ.m.t. blóðmeina- og lífefnarannsóknir (þ.m.t. prófanir á lifrarstarfsemi) og þungunarpróf.

Fylgjast skal með HCV-RNA gildum í 8., 12. og 24. meðferðarviku og á öðrum tímapunktum þegar það er klínískt viðeigandi.

Framkvæma skal heildartalningu blóðkorna (með deilitalningu hvítra blóðkorna) áður en meðferð hefst og í 2., 4., 8. og 12. meðferðarviku og fylgjast síðan náið með heildarfjölda blóðkorna á öðrum tímapunktum, þegar það er klínískt viðeigandi.

Notkun hjá sjúklingum sem eru jafnframt með HIV sýkingu

Boceprevir í samsettri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini var metið hjá alls 98 sjúklingum (64 í boceprevir-armi) sem eru bæði sýktir af alnæmisveiru (HIV) og lifrabólgu C veiru af arfgerð 1 og höfðu aldrei áður verið meðhöndlaðir við langvinnri lifrabólgu C (sjá kafla 4.8 og 5.1). Varðandi upplýsingar um milliverkanir við andretróveirulyf, sjá kafla 4.5.

Notkun hjá sjúklingum sem eru jafnframt með lifrabólgu B sýkingu

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Victrelis eingöngu eða með peginterferon alfa og ribavirini til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C sýkingu, arfgerð 1 hjá sjúklingum sem eru bæði sýktir af lifrabólgu B veiru (HBV) og lifrabólgu C veiru.

Meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun á veirus, sem eru ekki gefin með peginterferoni alfa og ribavirini, hefur verið greint frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B veiru sem í sumum tilfellum hefur reynst banvæn. Einnig hefur verið greint frá nokkrum tilvikum hjá sjúklingum sem voru bæði sýktir af lifrabólgu B og C veirum og voru á meðferð með interferoni (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir peginterferon alfa varðandi frekari upplýsingar um endurvirkjun á lifrabólgu B veirum hjá sjúklingum sem eru bæði sýktir af lifrabólgu B og lifrabólgu C veirum og fá interferon). Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B veirum áður en meðferð er hafin. Sjúklingar sem eru bæði sýktir af lifrabólgu B og C veirum eru í hættu á endurvirkjun lifrabólgu B veira og því ætti að fylgjast með þeim og þeim meðhöndlaðir samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Notkun hjá sjúklingum sem eru með ígrætt líffæri

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Victrelis eingöngu eða með peginterferoni alfa og ribavirini til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C sýkingu, arfgerð 1 hjá líffæraþegum sem fengið hafa lifur eða önnur líffæri (sjá kafla 4.5).

Notkun hjá sjúklingum með aðrar arfgerðir lifrabólgu C veiru en arfgerð 1

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Victrelis eingöngu eða með peginterferoni alfa og ribavirini til meðferðar við öðrum arfgerðum langvinnrar lifrabólgu C en arfgerð 1.

Notkun hjá sjúklingum sem höfðu ekki gagn af fyrri meðferð með HCV próteasahemli

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Victrelis eingöngu eða með peginterferoni alfa og ribavirini til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C sýkingu, arfgerð 1 hjá sjúklingum sem höfðu ekki gagn af fyrri meðferð með Victrelis eða öðrum HCV próteasahemlum.

Öflugir CYP3A4 örvar

Ekki er ráðlagt að nota Victrelis með öflugum CYP3A4 örbum (rifampicin, carbamazepin, fenobarbital, fenytoin) (sjá kafla 4.5).

Alfa-1 adrenviðtakablokkar

Ekki má gefa Victrelis samhliða alfuzosini og silodosini (sjá kafla 4.3). Samhliða notkun Victrelis með doxazosini og tamsulosini er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Áhrif sem valda takttruflunum (Proarrhythmic effects):

Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga (sjá kafla 5.3) ber að gæta varúðar hjá sjúklingum í áhættu fyrir lengingu á QT-bili (meðfædd lenging á QT-bili, blóðkalíumlækkun).

Notkun hjá sjúklingum sem eru með mjög sjaldgæfa erfðasjúkdóma

Victrelis inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Victrelis er öflugur hemill CYP3A4/5. Útsetning fyrir lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 getur aukist þegar þau eru gefin samhliða Victrelis, sem getur leitt til aukinna eða varanlegri meðferðaráhrifa og aukaverkana þeirra (sjá töflu 2). Victrelis hamlar ekki eða örvar önnur ensím CYP450.

Komið hefur í ljós *in vitro* að boceprevir er hvarfefni p-glýkópróteins og próteins sem er ónæmt fyrir brjóstakrabbameini (breast cancer resistant protein (BCRP)). Mögulegt er að hemlar þessara flutningspróteina auki þéttni boceprevirs. Klínískt mikilvægi þessara milliverkana er ekki þekkt. Klínísk rannsókn á milliverkunum við dígoxín sýndi að boceprevir er vægur p-glýkóprótein hemill *in vivo* og jókst útsetning fyrir dígoxíni um 19%. Gera á ráð fyrir aukningu á plasmabéttni hvarfefna p-glýkópróteinmiðlaðs útflæðis svo sem dígoxíns og dabígatrans (sjá töflu 2).

Victrelis umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4/5. Ef Victrelis er gefið samhliða lyfjum sem örva eða hmla CYP3A4/5, getur útsetning fyrir Victrelis aukist eða minnkað (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa Victrelis með peginterferoni alfa og ribavirini samhliða lyfjum sem eru verulega háð CYP3A4/5 varðandi úthreinsun og ef aukin plasmabéttni þeirra tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum, t.d. midazolam og triazolam, bepridili, pímózidi, lurasidóni, lumefantrini, halofantrini og tyrosín kínasa hemlum, simvastatíni, lovastatíni, quetiapíni, alfuzosini, silodosini og ergot afleiðum (dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín), til inntöku (sjá kafla 4.3).

Boceprevir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli aldó-ketó-redúktasa (AKR). Í lyfjarannsóknnum á milliverkunum við aldó-ketó-redúktasa-hemlana diflunísál og íbuprofen varð ekki klínískt marktæk aukning á útsetningu fyrir bocepreviri. Gefa má Victrelis samhliða aldó-ketó-redúktasa-hemlum.

Notkun Victrelis samhliða rifampícíni eða flogaveikilyfjum (svo sem fenytoíni, fenobarbítali eða carbamazepíni) getur minnkað marktækt útsetningu fyrir bocepreviri í plasmu. Engar upplýsingar liggja fyrir, því er samhliða notkun boceprevirs og þessara lyfja ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Notkun Victrelis samhliða doxazosíni eða tamsulosíni getur aukið plasmabéttni þessara lyfja. Samhliða notkun boceprevirs og þessara lyfja er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem þekkt er að lengja QT-bil, t.d. amidarons, quínídíns, metadons, pentamídíns og sumra sefandi lyfja.

Í töflu 2 eru gefnar upp skammtaráðleggingar út frá milliverkunum lyfja við Victrelis. Þessar ráðleggingar eru byggðar annaðhvort á rannsóknnum á milliverkunum lyfja (auðkenndar með *) eða væntanlegum milliverkunum vegna áætlaðs vægis milliverkana og mögulegra alvarlegra aukaverkana, sem og minni verkunar.

Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með INR-gildum hjá sjúklingum sem fá meðferð með K-vítamínhefnum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Victrelis stendur.

Stefnur örvanna (↑ = aukning, ↓ = minnkun, ↔ = engin breyting) sýna vægi og stefnu áætlaðrar breytingar á meðalhluftalli fyrir hverja lyfjahvarfafraeðilega breytu.

Tafla 2
Upplýsingar um milliverkanir

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
<i>VERKJALYF</i>		
<i>Sterk verkjalyf/Ópióíðafíkn</i>		
Buprenorfin/Naloxon* (buprenorfin/naloxon 8/2 – 24/6 mg á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar á sólarhring)	buprenorfin AUC ↑ 19% buprenorfin C _{max} ↑ 18% buprenorfin C _{min} ↑ 31% naloxon AUC ↑ 33% naloxon C _{max} ↑ 9% (CYP3A hömlun)	Engar ráðleggingar um aðlögun skammta fyrir buprenorfin/naloxon eða Victrelis liggja fyrir. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til ópióíðaeitrunar í tengslum við buprenorfin.
Metadon* Metadon 20-150 mg á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar á sólarhring	R- metadon AUC ↓ 15% R- metadon C _{max} ↓ 19% R- metadon C _{min} ↓ 19% S- metadon AUC ↓ 22% S- metadon C _{max} ↓ 17% S- metadon C _{min} ↓ 26%	Hjá sumum sjúklingum getur verið þörf á frekari aðlögun metadonskammta, þegar meðferð með Victrelis er hafin eða henni hætt, til að tryggja klíniska virkni metadons.
<i>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARÓREGLU</i>		
Digoxin* (0,25 mg stakur skammtur af digoxini + Victrelis 800 mg þrisvar á sólarhring)	digoxin AUC ↑ 19% digoxin C _{max} ↑ 18% (áhrif á p-glýkóprótein flutning í meltingarvegi)	Engar ráðleggingar um aðlögun skammta fyrir digoxin eða Victrelis liggja fyrir. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem fá digoxin.
<i>ÞUNGLYNDISLYF</i>		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar á sólarhring)	boceprevir AUC ↓ 9% boceprevir C _{max} ↑ 2% escitalopram AUC ↓ 21% escitalopram C _{max} ↓ 19%	Útsetning fyrir escitalopram minnkaði örlítið þegar það var gefið samtímis Victrelis. Ekki er búist við að aðlaga þurfi escitalopram skammta en nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta með hliðsjón af klínískum áhrifum.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
<i>LYF VIÐ SÝKINGUM</i>		
Sveppalyf		
Ketoconazol* (ketoconazol 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring + Victrelis 400 mg stakur skammtur)	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} Á ekki við (CYP3A hömlun) og/eða P-gp hömlun Ekki rannsakað	Gæta skal varúðar þegar boceprevir er gefið ásamt ketoconazoli eða azól sveppalyfjum (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Itraconazol, posaconazol, voriconazol		
Andretróveirulyf		
<i>HIV núkleósíð bakritahemlar (NRTI)</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg einu sinni á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C _{max} ↑ 5% boceprevir C _{min} ↑ 8% tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Victrelis eða tenofovir.
<i>HIV bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir C _{max} ↓ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C _{max} ↑ 11% (CYP3A örvun – áhrif á boceprevir)	Lægsta plasmabéttni Victrelis lækkaði þegar það var gefið samhliða efavirensi. Ekki hefur farið fram beint mat á klínískum afleiðingum sem þessi lækkun lægstu plasmabéttni Victrelis leiddi til.
Etravirin* (etravirin 200 mg á 12 klst fresti + Victrelis 800 mg þrisvar á sólarhring)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C _{max} ↑ 10% boceprevir C _{min} ↓ 12% etravirin AUC ↓ 23% etravirin C _{max} ↓ 24% etravirin C _{min} ↓ 29%	Ekki hefur farið fram beint mat á klínísku mikilvægi lækkunar gilda lyfjahvarfabreyta etravirins og C _{min} boceprevirs við samsetta meðferð með HIV andretróveirulyfjum, sem hafa einnig áhrif á lyfjahvarfabreytur etravirins og/eða boceprevirs. Auka verður eftirlit með bælingu á HIV og lifrabólgu C sýkingunni bæði klínískt og með blóðrannsóknunum.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
Rilpivirin* (rilpivirin 25 mg á 24 klst. fresti + Victrelis 800 mg þrisvar á sólarhring)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{8klst} ↑ 4% rilpivirine AUC ↑ 39% rilpivirine C _{max} ↑ 15% rilpivirine C _{min} ↑ 51% (CYP3A hömlun – áhrif á boceprevir)	Engar ráðleggingar um aðlögun skammta Victrelis eða rilpivirins liggja fyrir.
<i>HIV Próteasahemill (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg einu sinni á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	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%	Samhliða gjöf atazanavir/ritonavirs og boceprevirs leiddi til minni útsönningar fyrir atazanaviri, sem gæti tengst minni verkon og missi stjórnar á HIV veirusýkingu. Íhuga mætti að gefa þessi lyf samhliða, í hverju tilviki fyrir sig, ef það er talið nauðsynlegt hjá sjúklingum þar sem HIV veirufjöldi er haldið niðri og með HIV veirustofni sem ekki er grunur um að sé ónæmur fyrir HIV meðferðinni. Auka verður eftirlit með bælingu á HIV veirusýkingunni bæði klínískt og með blóðrannsóknunum.
Darunavir/Ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	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%	Ekki er ráðlagt að gefa darunavir/ritonavir og Victrelis samhliða.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
Lopinavir/Ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	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%	Ekki er ráðlagt að gefa lopinavir/ritonavir og Victrelis samhliða.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg einu sinni á sólarhring + Victrelis 400 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↓ 4% (CYP3A hömlun)	Þegar boceprevir er gefið með ritonavir einu sér, lækkar plasmapéttni boceprevirs.
<i>Samrunahemill (Integrase Inhibitor)</i>		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring) (raltegravir 400 mg á 12 klst. fresti + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C _{max} ↑ 11% raltegravir C _{12klst.} ↓ 25% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{max} ↓ 4% boceprevir C _{8klst.} ↓ 26%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Victrelis eða raltegravir. Samt sem áður þar sem ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu á boceprevir C _{8klst.} -lækkuninni, er ráðlagt að auka eftirlit með bælingu á lifrabólgu C sýkingu bæði klínískt og með blóðrannsóknunum.
<i>CCR5 viðtakablokki</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	maraviroc AUC _{12klst.} ↑ 202% maraviroc C _{max} ↑ 233% maraviroc C _{12klst.} ↑ 178% (CYP3A hömlun – áhrif á maraviroc)	Ekki er líklegt að þéttni boceprevirs verði fyrir áhrifum af samhliðagjöf maravirocs (byggt á/samkvæmt útskilnaðarleidd boceprevirs). Maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða boceprevir.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
<i>GEDROFSLYF</i>		
Quetiapín	Ekki rannsakað (CYP3A hömlun – áhrif á quetiapín)	Samhliða gjöf Victrelis og quetiapíns getur aukið plasmabéttni quetiapíns og leitt til quetiapín tengdrar eiturverkunar, þar með talið dá. Ekki má gefa quetiapín samhliða Victrelis (sjá kafla 4.3).
<i>KALSÍUMGANGALOKAR</i>		
Kalsíumgangalokar svo sem amlodipín, diltiazem, felodipín, nifedipín, nisoldipín, verapamil	Ekki rannsakað (CYP3A hömlun)	Plasmabéttni kalsíumgangalokara getur hækkað þegar þeir eru gefnir með Victrelis. Gæta skal varúðar og ráðlagt er að hafa málið klínískt eftirlit með sjúklingum.
<i>BARKSTERAR</i>		
Prednison* (prednison 40 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	prednison AUC ↑ 22% prednison C _{max} ↓ 1% prednisolon AUC ↑ 7% prednisolon C _{max} ↑ 10%	Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar lyfið er gefið samhliða Victrelis. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem fá prednison og Victrelis.
<i>HMG CoA REDÚKTASAHEMLAR</i>		
Atorvastatín* (atorvastatín 40 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevír AUC ↓ 5% boceprevír C _{max} ↑ 4% atorvastatín AUC ↑ 130% atorvastatín C _{max} ↑ 166% (CYP3A og OATP1 hömlun)	Útsetning fyrir atorvastatíni jókst þegar það var gefið samhliða Victrelis. Þegar þörf er á samhliða gjöf skal ihuga að hefja gjöf með lægsta mögulega skammti af atorvastatíni og auka skammt smám saman, án þess að gefa meira en 20 mg á sólarhring, þangað til æskileg klínísk áhrif nást og hafa eftirlit með öryggi meðan á skammtaaðlögun stendur. Hjá sjúklingum sem taka þegar atorvastatín má sólarhringskammtur af atorvastatíni ekki fara yfir 20 mg við gjöf samhliða Victrelis.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
Pravastatín* (pravastatín 40 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C _{max} ↓ 7% pravastatín AUC ↑ 63% pravastatín C _{max} ↑ 49% (OATPB1 hömlun)	Við samhliða gjöf pravastatíns og Victrelis jókst útsetning fyrir pravastatíni. Hefja má meðferð með pravastatíni með ráðlögðum skammti, þegar það er gefið samhliða Victrelis. Hafa verður náð klínískt eftirlit með sjúklingum.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cyclosporín* (cyclosporín 100 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg stakur skammtur) (cyclosporín 100 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C _{max} ↑ 8% cyclosporín AUC ↑ 168% cyclosporín C _{max} ↑ 101% (CYP3A hömlun – áhrif á cyclosporín)	Búast má við að þörlaga þurfi skammti cyclosporíns, þegar það er gefið samhliða Victrelis. Aðlögun á að byggjast á nánu eftirliti með þéttni cyclosporíns í blóði ásamt tíðu mati á nýrnastarfsemi og aukaverkunum, sem tengjast cyclosporíni.
Tacrolímus* (tacrolímus 0,5 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg stakur skammtur) (tacrolímus 0,5 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring endurteknir skammtar)	boceprevir AUC ↔ boceprevir C _{max} ↓ 3% tacrolímus AUC ↑ 1,610% tacrolímus C _{max} ↑ 890% (CYP3A hömlun – áhrif á tacrolímus)	Samhliða gjöf Victrelis og tacrolímus krefst verulegrar skammtaminnkunar og lengingar tíma milli gjafa tacrolímus skammta, ásamt nánu eftirliti með þéttni tacrolímus í blóði og tíðu mati á nýrnastarfsemi og aukaverkunum, sem tengjast tacrolímus.
Sirolímus* (sirolímus 2 mg stakur skammtur + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↓ 6% sirolímus AUC _{0-∞} ↑ 712% sirolímus C _{max} ↑ 384% (CYP3A hömlun – áhrif á sirolímus)	Samhliða gjöf Victrelis og sirolímus krefst verulegrar skammtaminnkunar og lengingar tíma milli sirolímus skammta, ásamt nánu eftirliti með þéttni sirolímus í blóði og tíðu mati á nýrnastarfsemi og aukaverkunum, sem tengjast sirolímus.
BLÓÐÞYNNINGARLYF TIL INNTÖKU		
Dabigatran	Milliverkanir ekki rannsakaðar. (áhrif á p-glykóprótein flutning í meltingarvegi)	Engar ráðleggingar um skammtaaðlögun dabigatrans liggja fyrir. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem fá dabigatran.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
K-vítamínhemlar	Milliverkanir ekki rannsakaðar	Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með INR-gildum hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með K-vítamínhemlum. Ástæðan er breytingar lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Victrelis stendur.
<i>GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU</i>		
Drospirenon/Etinyl estradiol*: (drospirenon 3 mg einu sinni á sólarhring + etinyl estradiol 0,02 mg einu sinni á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C _{max} ↑ 57% etinyl estradiol AUC ↓ 24% etinyl estradiol C _{max} ↔ (drospirenon - CYP3A hömlun)	Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma sem valda tilhneigingu til ofgnóttar kalíums í blóði eða hjá sjúklingum sem nota kalíumsparandi þvagræsilyf (sjá kafla 4.4). Enga skal annars konar getnaðarvarnir hjá þessum sjúklingum.

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
<p>Noretindron†/Etinyl estradiol: (noretindron 1 mg einu sinni á sólarhring + ethinyl estradiol 0,035 mg einu sinni á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)</p>	<p>noretindron AUC ↓ 4% noretindron C_{max} ↓ 17%</p> <p>etinyl estradiol AUC ↓ 26% etinyl estradiol C_{max} ↓ 21%</p>	<p>Ólíklegt er að samhliða gjöf Victrelis og getnaðarvarna til inntöku sem innihalda etinyl estradiol og a.m.k. 1 mg af noretindron breyti verkun getnaðarvarna. Reyndar benda gildi prógesteróns, gulbúsörvandi hormóns (LH) og eggbús-örvandi hormóns (FSH) í sermi til bælingar egglosi við samhliða gjöf noretindrons 1 mg/etinyl estradiols 0,035 mg með Victrelis (sjá kafla 4.6).</p> <p>Ekkert hefur verið sýnt fram á virkni getnaðarvarnartaflna til inntöku sem innihalda lægri skammta af noretindroni/etinyl estradioli eða annars konar hormónagetnaðarvarna til bælingar á egglosi við samhliða gjöf Victrelis.</p> <p>Hafa skal klínískt eftirlit með einkennum um estrogenskort hjá sjúklingum sem nota estrogen sem hormónauppbótarmeðferð.</p>
<p><i>PRÓTÓNUPUMPUHEMILAR</i></p>		
<p>Omeprazol*: (omeprazol 40 mg á sólarhring + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C_{max} ↓ 6% boceprevir C_{min} ↑ 17%</p> <p>omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C_{max} ↑ 3% omeprazol C_{8klst.} ↑ 12%</p>	<p>Engar ráðleggingar um aðlögun skammta omeprazols eða Victrelis liggja fyrir.</p>

Lyf eftir ábendingum	Milliverkun (byggt á verkunarmáta, ef þekktur)	Ráðleggingar um samhliða lyfjagjöf
<i>RÓANDI LYF</i>		
Midazolam* (til inntöku) (4 mg stakur skammtur til inntöku + Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (CYP3A hömlun)	Ekki má gefa midazolam og triazolam til inntöku samhliða Victrelis (sjá kafla 4.3).
Triazolam (til inntöku)	Ekki hefur verið gerð rannsókn á milliverkunum (CYP3A hömlun)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (gefin í bláæð)	Ekki hefur verið gerð rannsókn á milliverkunum (CYP3A hömlun)	Fylgjast þarf náð með sjúklingum með illtí til öndunarbælingar og eða framlengdrar róandi verkunar þegar Victrelis er gefið samhliða benzódíazepínunum sem gefin eru í bláæð (alprazolam, midazolam, triazolam). Íhuga skal aðlögun benzódíazepín skammta.
** 0-8 klst. *** 0-12 klst. † Einnig þekkt sem noretisteron.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki má nota Victrelis með ribavirin og peginterferoni alfa á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hafa komið fram áhrif á fósturproskna hjá rottum og kaninum (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Victrelis hjá konum á meðgöngu.

Þar sem meðferð er samsett með peginterferon alfa og ribavirin skal gera sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir þungu hjá kvenkyns sjúklingum eða hjá kvenkyns mökum þeirra. Því eiga kvenkyns sjúklingar á barn eignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð lýkur. Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Leitið viðbótarupplýsinga í Samtekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir ribavirin og peginterferon alfa.

Brjóstgjöf

Boceprevir/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort boceprevir skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Victrelis.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Victrelis á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi og Sertoli frumur hafa komið fram hjá rottum en ekki músum og öpum. Klínískar niðurstöður (sæðisrannsóknir og inhibin B gildi – [glýkóprótein myndað af Sertoli frumum notað sem staðgengilsvísir um starfsemi eistna]) sýndu ekki merki um breytingu á starfsemi eistna. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræðilegar upplýsingar hjá rottum sýna að boceprevir/umbrotsefni hafa áhrif á frjósemi, sem komið hefur í ljós að eru afturkræf hjá kvenrottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Samsett meðferð með Victrelis, peginterferoni alfa og ribavirini getur haft áhrif á hæfni sumra sjúklinga til aksturs og notkunar véla. Segja skal sjúklingum að greint hafi verið frá þreytu, sundli yfirlíði, blóðþrýstingssveiflum og þokusýn (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Heimildir um öryggi samsettrar meðferðar með Victrelis, peginterferoni alfa-2b og ribavirini grundvallast á heildarupplýsingum um u.þ.b. 1.500 sjúklinga úr tveimur klínískum rannsóknum: einni hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og einni hjá sjúklingum sem höfðu ekki haft gagn af fyrri meðferð (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru þreyta, blóðleyti (sjá kafla 4.4), ógleði, höfuðverkur og breyting á bragðskyni.

Algengasta ástæðan fyrir skammtaminnkun var blóðleyti sem var algengara hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini en sjúklingum sem fengu eingöngu peginterferon alfa-2b og ribavirin.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffæraflokkum (sjá töflu 3). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni, sem sýnir greind er á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hjá þeim sem fengu Victrelis með peginterferoni alfa-2b og ribavirini[†] og ‡

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar:	Berkjubólga*, húðnetjubólga*, áblástur, influensa, sveppasýking í munni, skútabólga
Sjaldgæfar:	Maga- og garnabólga*, lungnabólga*, stafýlókokka sýking*, hvítsveppasýking, sýking í eyra, sveppasýking í húð, nefkoksabólga, sveppasýking í nögglum, kokbólga, sýking í öndunarvegi, nefslímubólga, sýking í húð, þvagfærasýking
Mjög sjaldgæfar:	Speldisbólga (epiglottitis)*, miðeyrnabólga, sýklasótt
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
Mjög sjaldgæfar:	Æxli í skjaldkirtli (hnútar)

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	
Mjög algengar:	Blóðleysi*, daufkyrningafæð*
Algengar:	Hvítfrumnafæð*, blóðflagnafæð*, blóðfrumnafæð, kyrningaleysi
Sjaldgæfar:	Blæðingarhneigð, eitlastækkarir, eitilfrumnafæð
Mjög sjaldgæfar:	Blóðlýsa
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar:	Sarklíki*, porfýría sem ekki er bráð
Innkirtlar	
Algengar:	Skjaldkirtilsstækkun, vanstarfsemi skjaldkirtils
Sjaldgæfar:	Ofstarfsemi skjaldkirtils
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Minnkuð matarlyst*
Algengar:	Vökvaskortur*, of háar blóðsykur*, of mikið magn þriglýseríða í blóði, of mikið magn þvagsýru í blóði
Sjaldgæfar:	Kalíumskortur í blóði*, truflun á matarlyst (appetite disorder), sykursýki, þvagsýrugigt, of mikið kalsíum í blóði
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	Kvíði*, þunglyndi*, svefnleysi, skapstygð
Algengar:	Geðsveiflur, æsingur, röskun á kynhvöt, skapbreyting, svefntruflanir
Sjaldgæfar:	Árásarhneigð*, meðhugmyndir*, kvíðakast*, ofsóknarhugmyndir*, misnotkun fíkniefna*, sjálfsvígshugmyndir*, óeðlileg hegðun, reiði, sinnuleysi, ruglástani, breyting á andlegu ástandi, eirðarleysi
Mjög sjaldgæfar:	Geðvarfasjúkdómur*, sjálfsvíg*, sjálfsvígstilraun*, ofheymir, ofsjónir, geðrænt niðurbrot (psychiatric decompensation)
Taugakerfi	
Mjög algengar:	Sundl*, höfuðverkur*
Algengar:	Skert snertiskyn*, náladofi*, yfirið*, minnisleysi, athyglisskerðing, minnistruflanir, migreni, lyktarglöp, skjálfti, svimi
Sjaldgæfar:	Útlægur taugakvilli*, vitsmunaröskun, tilfinninganæmi, þróttleysi, meðvitundarleysi, andleg skerðing, taugaverkir, yfiriðstilfinning
Mjög sjaldgæfar:	Blóðþurrð í heila*, heilakvilli
Augu	
Algengar:	Augnþurrkur, vökví í sjónu, þokusýn, sjónskerðing
Sjaldgæfar:	Blóðþurrð í sjónu*, sjónukvilli*, óeðlileg tilfinning í auga, blæðing í tár, tárubólga, augnverkur, kláði í auga, bólga í auga, bjúgur í augnloki, aukið táraflæði, blóðsókni í auga, ljósfælni
Mjög sjaldgæfar:	Doppbjúgur
Eyru og völundarhús	
Algengar:	Eyrnasuð
Sjaldgæfar:	Heyrnarleysi*, óþægindi í eyra, heyrnarskerðing
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot
Sjaldgæfar:	Hraðsláttur*, hjartsláttaróregla, hjarta- og æðasjúkdómur
Mjög sjaldgæfar:	Brátt hjartadrep*, gáttatíf*, kransæðasjúkdómur*, gollurshúsbólga*, gollurshússvökví

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Æðar	
Algengar:	Lágur blóðþrýstingur*, hár blóðþrýstingur
Sjaldgæfar:	Blóðsegamyndun í djúpri bláæð*, roði, fölvi, kuldi á útlimum
Mjög sjaldgæfar:	Segamyndun í bláæð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar:	Hósti*, mæði*
Algengar:	Blóðnasir, nefstífla, verkur í munnkoki, teppa í öndunarvegum, stífla í skúta, hvæsandi öndun
Sjaldgæfar:	Takverkur (fleißruverkur)*, lungnablóðrek*, þurrkur í hálsi, raddtruflun, aukin slímmyndun í efri hluta öndunarvega, blóðrumyndun í munnkoki
Mjög sjaldgæfar:	Bandvefsmyndun í fleißru*, Leguandköf (orthopnea), öndunarbílun
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	Niðurgangur*, ógleði*, uppköst*, munnþurrkur, truflun á bragðskyni
Algengar:	Kviðverkir*, verkur í efri hluta kviðar*, hægðatregða*, vélindabakflæðissjúkdómur*, gullmæði*, óþægindi í kvið, uppþemba, óþægindi í endaparmi og ristli, munnslímusæri (aphthous stomatitis), bólga og sprungur í vörum (cheilitis), meltingartruflanir, vindgangur, tungusviði, sár í munnri verkur í munnri, munnbólga, tannsjúkdómar
Sjaldgæfar:	Verkur í neðri hluta kviðar*, magabólga*, brisbólga*, kláði í endaparmi, ristilbólga, kyngingarerfiðleikar, óvenjulegur litur á hægðum, tíðar hægðir, blæðing úr tannholdi, verkur í tannholdi, tannholdsbólga, tungu bólga, varaþurrkur, sársauki við kyngingu, verkur í endaparmi, blæðing frá endaparmi, ofseyting munnvatns, viðkvæmni í tönnum, mislitun tungu, sár á tungu
Mjög sjaldgæfar:	Briskirtilsbilun
Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Of mikið bilirúbín í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Gallblóðrubólga*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Hárlos, húðþurrkur, kláði, útbrot,
Algengar:	Húðbólga, exem, roði, ofsvitnun, nætursviti, bjúgur á útlimum, psoriasis, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot, meinsemdir í húð
Sjaldgæfar:	Ljósnaemisviðbrögð, sár í húð, ofsakláði (sjá kafla 4.4)
Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisbjúgur (sjá kafla 4.4), lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson-heilkenni
Stoðkerfi og stoðvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaverkir
Algengar:	Bakverkur*, verkur í útlimum*, vöðvakrampar, vöðvaslappleiki, verkur í hálsi
Sjaldgæfar:	Verkur fyrir brjósti frá stoðkerfi*, liðbólga, beinverkur, þroti í lið, verkur frá stoðkerfi
Nýru og þvagfæri	
Algengar:	Tíð þvaglát
Sjaldgæfar:	Þvaglátstregða, næturþvaglát

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Tíðni ekki þekkt:	Skert nýrnastarfsemi
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar:	Ristruflanir
Sjaldgæfar:	Tíðateppa, asatíðir, millitíðablæðingar
Mjög sjaldgæfar:	Saðfrumnaleysi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar:	Þróttleysi*, kuldaþrollur, þreyta*, sótthiti*, veikindi sem líkjast influensu
Algengar:	Óþægindi fyrir brjósti*, verkur fyrir brjósti*, vanlíðan*, tilfinning um breytingu á líkamshita, þurrkur í slímhúð, verkur
Sjaldgæfar:	Vanlíðan, skertur gróandi, brjóstverkur sem ekki er hjartverkur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar:	Þyngdartap
Sjaldgæfar:	Hjartamurr, tíðari hjartsláttur
Tíðni ekki þekkt	Minnkaður gaukslíunarahraði
<p>* Felur í sér aukaverkanir hjá þátttakendum í klínískum rannsóknum, sem samkvæmt mati rannsóknarlæknis geta verið alvarlegar.</p> <p>† Lesið einnig Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir peginterferon alfa og ribavirin, vegna þess að Victrelis er ávísað ásamt peginterferoni alfa og ribavirini.</p> <p>‡ Aukaverkanir á stungustað eru ekki taldar með þar sem Victrelis er gefið til inntöku.</p>	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðleysi (sjá kafla 4.4)

Blóðleysi kom fyrir hjá 49% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini samanborið við hjá 29% einstaklinga sem voru eingöngu meðhöndlaðir með peginterferoni alfa-2b og ribavirini. Victrelis tengdist 1 g/dl viðbótarlækkun blóðrauða (sjá kafla 4.4). Meðallækkun blóðrauðagilda frá upphafsgildum var meiri hjá sjúklingum sem höfðu verið meðhöndlaðir áður samanborið við þá sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður. Skammtabreytingar vegna blóðleysis/blóðlýsublóðleysis voru gerðar tvisvar sinnum oftar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini (26%) samanborið við þá sem voru eingöngu meðhöndlaðir með peginterferoni alfa-2b og ribavirini (13%). Í klínískum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem fengu erythropoietin við blóðleysi 43% (667/1.548) í meðferðarörmunum með Victrelis samanborið við 24% (131/547) hjá þeim sem fengu eingöngu meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini. Meirihluti einstaklinga með blóðleysi fékk erythropoietin þegar blóðrauðagildi voru ≤ 10 g/dl (eða 6,2 mmól/l). Hlutfall sjúklinga sem fengu blóðgjöf við blóðleysi var 3% í meðferðarörmunum með Victrelis samanborið við < 1% hjá þeim sem fengu eingöngu meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini.

Daufkyrningar (sjá kafla 4.4)

Hluti ill einstaklinga með daufkyrningafækkun var hærra í meðferðarörmunum með Victrelis samanborið við einstaklinga sem fengu eingöngu peginterferon alfa-2b og ribavirin. Hlutfall sjúklinga með 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi $< 0,75 \times 10^9/l$) var hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bocepreviri (29%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (17%) með peginterferoni alfa-2b og ribavirini. Sjö prósent einstaklinganna sem fengu samsetta meðferð með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini voru með daufkyrningafjölda $< 0,5 \times 10^9/l$ (4. stigs daufkyrningafæð) samanborið við 4% einstaklinga sem fengu eingöngu peginterferon alfa-2b og ribavirin.

Sjá sérstakan kafla um samsetta meðferð með peginterferon alfa-2a í kafla 4.4.

Blóðflögur

Blóðflagnafjöldi minnkaði hjá einstaklingum í meðferðarörmmum með Victrelis (3%) samanborið við einstaklinga sem fengu peginterferon alfa-2b og ribavirin eingöngu (1%). Í báðum meðferðarörmmum var meiri hætt á 3-4. stigs blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem voru með skorpulifur samanborið við sjúklinga sem voru ekki með skorpulifur.

Aðrar rannsóknaniðurstöður

Viðbót Victrelis við meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini tengdist hærrí tíðni aukningar á þvagsýru, þríglýseríðum og heildarkólesteróli, samanborið við peginterferon alfa-2b og ribavirin eingöngu.

Sjúklingar sem eru jafnframt með HIV sýkingu

A heildina litið var öryggi Victrelis hjá sjúklingum með lifrabólgu C/HIV-1 (n=64) svipað og öryggi hjá sjúklingum sem voru eingöngu með lifrabólgu C.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og ahættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Afgangur V](#).

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðir sjálfboðaliðar hafa tekið 3.600 mg skammta daglega í 5 daga, án þess að fram hafi komið óæskileg einkenni vegna verkunar. Ekkert sérstakt mótefni er til við ofskömmun Victrelis. Meðferð við ofskömmun Victrelis á að felast í almennum ráðstöfunum til stuðnings, þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til almennar notkunar (systemic use), próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE12.

Verkunarháttur

Boceprevir hamlar lífa bólgu C veiru NS3 próteasa. Boceprevir myndar samgild en þó afturkræf tengi við NS3 próteasa virka setið serin (Ser 139) fyrir tilstilli (alpha)-ketoamíð virkniþóps sem hamlar afritun veira í hýsilfrumum sem sýktar eru af lifrabólgu C.

Andveiruvirkni í frumuræktun

Andveiruvirkni boceprevirs var metin í lífefnafræðilegri greiningu á hægvirkum (slow binding) NS3 próteasahemlum og í eftirmyndunarkerfi lifrabólgu C veiru, arfgerð 1a og 1b. Í greiningu á 72 klst. frumuræktun voru IC₅₀ (IC: inhibition concentration: heftistyrkur) gildi fyrir boceprevir gegn ólíkum eftirmyndunareiningum af arfgerð 1b frá 200 til 600 nM og IC₉₀ gildi frá 400 til 900 nM. Fækkun RNA eftirmyndunareininga virðist vera fyrsta stigs með tilliti til meðferðartíma. Meðferð við IC₉₀ í 72 klst. leiddi til 1-log₁₀ lækkunar á RNA eftirmyndunareiningum. Lengri útsetning leiddi til 2-log lækkunar RNA gilda á 15. degi. Hjá eftirmyndunareiningum af arfgerð 1a voru IC₅₀ gildi fyrir boceprevir 900 nM og IC₉₀ gildi 1.400 nM.

Mat á mismunandi samsetningum boceprevirs og interferons alfa-2b, sem leiddu til 90% bælingar á RNA eftirmyndunareiningum, sýndi viðbótaráhrif. Engar vísbendingar komu fram um samverkandi áhrif eða hömlun.

Ónæmi

Virgni bocephrevirs gegn eftirmyndunareiningu lifrabólgu C veiru af arfgerð 1a minnkaði (2 til 6-falt) við eftirfarandi amínósýrubreytingar á NS3 próteasa hneppinu: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K og V158I. Næmi fyrir bocephreviri minnkaði meira en 10-falt vegna amínósýrubreytinganna R155T og A156S. Stöku útskiptingarnar V55I og D168N drógu ekki úr næmi fyrir bocephreviri. Við eftirfarandi tvöfaldar útskiptingar á amínósýrum dró meira en 10-falt úr næmi fyrir bocephreviri: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N og V36M+R155K.

Virgni bocephrevirs gegn eftirmyndunareiningu lifrabólgu C veiru af arfgerð 1b minnkaði (2 til 8-falt) við eftirfarandi amínósýrubreytingar á NS3 próteasa hneppinu: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M og M175L. Næmi fyrir bocephreviri minnkaði meira en 10-falt vegna amínósýrubreytinganna A156S/T/V, V170A, R155W+A156G og V36M+R155K. Staka útskiptingin D168V dró ekki úr næmi fyrir bocephreviri.

Í safngreiningu upplýsinga um sjúklinga sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og sjúklinga sem höfðu verið meðhöndlaðir áður án svörunar, sem fengu fjögurra vikna meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini og í kjölfarið samsetta meðferð með bocephreviri 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring ásamt peginterferoni alfa-2b og ribavirini í tveimur 3. stig. rannsóknnum, greindust afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi hjá 15% allra sjúklinga eftir upphaf rannsóknar. Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bocephreviri sem ekki náðu viðvarandi veirufræðilegri svörun, sem sýni voru greind frá, greindust afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi hjá 53% eftir upphaf rannsóknar.

Algengustu (> 25% einstaklinga) afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi sem greindust hjá þessum einstaklingum eftir upphaf rannsóknar voru amínósýrustöðuglarnir V36M (61%) og R155K (68%) hjá einstaklingum sem voru sýktir með veirum af arfgerð 1a og T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) og V170A (32%) hjá einstaklingum sem voru sýktir með veirum af arfgerð 1b.

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bocephreviri tengdist interferon svörun (skilgreind sem $\geq 1\text{-log}_{10}$ lækkun veirufjölda í 4. meðferðarviku) greiningu færri afbrigða amínósýra sem tengjast ónæmi, þar sem afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi greindust hjá 6% þessara einstaklinga samanborið við 41% einstaklinga með $< 1\text{-log}_{10}$ lækkun veirufjölda í 4. meðferðarviku (svara illa interferoni).

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bocephreviri og náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun og sem sýni voru greind frá eftir upphaf rannsóknar með tilliti til afbrigða amínósýra sem tengjast ónæmi, tengdist interferon svörun greiningu færri afbrigða amínósýra sem tengjast ónæmi, þar sem afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi greindust eftir upphaf rannsóknar hjá 31% þessara einstaklinga samanborið við 69% einstaklinga með $< 1\text{-log}_{10}$ lækkun veirufjölda í 4. meðferðarviku.

Afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi greindust hjá 8% sjúklinga við raðgreiningu á þýði við upphaf rannsóknar. A heildina litið virtust afbrigði amínósýra sem tengjast ónæmi, sem voru til staðar við upphaf rannsóknar, ekki hafa sýnileg tengsl við svörun hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með bocephreviri og peginterferoni alfa-2b og ribavirini.

Meðal sjúklinga sem svara illa interferoni og svara illa peginterferoni alfa-2b/ribavirini virtist hins vegar verkun bocephrevirs vera minni, á 4 vikna innleiðslutímabilinu hjá þeim sem greindust með V36M, T54S, V55A eða R155K afbrigði við upphaf rannsóknar. Einstaklingar sem voru með þessi afbrigði og minnkaða svörun við peginterferoni alfa-2b/ribavirini voru u.þ.b 1% af heildarfjölda þeirra einstaklinga sem voru meðhöndlaðir með bocephreviri.

Eftirfylgnigreining, hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með bocephreviri og náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun, sýndi að veirustofn af villgerð stækkaði og meirihluti afbrigða sem voru ónæm fyrir bocephreviri hættu að greinast með tímanum, eftir að meðferð með bocephreviri lauk. Hjá 73% af 314 þáttakendum (228/314), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og sem höfðu verið

meðhöndlaðir áður, sem náðu ekki viðvarandi veirufraðilegri svörun í 2./3. stigs rannsóknum (P03523, P03659, P05216 og P05101) og afbrigði sem eru ónæg fyrir bocephreviri höfðu komið fram hjá, meðan á meðferð stóð, greindust ekki lengur með nein afbrigði aminósýra sem tengjast ónæmi, á genasætum sem tengjast ónæmi fyrir bocephreviri, samkvæmt raðgreiningu á þýðinu innan 3 ára eftir að meðferð var hætt. Af afbrigðunum greindust 91% af V36M, 98% af T54A, 71% af T54S, 78% af V55A, 76% af R155K, 92% af A156S, 96% af I/V170A, 77% af R155K + T54S og 95% af R155K + V36M ekki lengur, samkvæmt raðgreiningu á þýði. Miðgildi tíma þar til öll afbrigði aminósýra sem tengjast ónæmi hættu að greinast var 1,11 ár.

Á meðal þessara 314 þáttakenda voru 230 með lifrabólgu C veiru af arfgerð 1a og 84 voru með af lifrabólgu C veiru af arfgerð 1b. Hjá sjötíu prósent einstaklinga (70%) (162/230) með arfgerð 1a greindust ekki lengur, samkvæmt raðgreiningu á þýði, nein afbrigði aminósýra sem tengjast ónæmi, á genasætum sem tengjast ónæmi fyrir bocephreviri. Miðgildi tíma þar til öll afbrigði aminósýra sem tengjast ónæmi hættu að greinast var 1,17 ár hjá þeim sem voru með arfgerð 1a. Miðgildi tíma þar til þau afbrigði sem voru ónæg fyrir bocephreviri, sem komu fram hjá þeim sem voru með arfgerð 1a og skiptu mestu máli (>10%), hættu að greinast var eftirfarandi: R155K+V36M, 0,69 ár; V36M, 0,89 ár; R155K+T54S, 1,05 ár; R155K, 1,08 ár; og T54S, 1,14 ár. Til samanburðar greindust ekki lengur, samkvæmt raðgreiningu á þýði, nein afbrigði aminósýra sem tengjast ónæmi, á genasætum sem tengjast ónæmi fyrir bocephreviri, hjá 79% (66/84) einstaklinga með arfgerð 1b. Miðgildi tíma þar til öll afbrigði aminósýra sem tengjast ónæmi hættu að greinast var 1,04 ár fyrir arfgerð 1b. Miðgildi tíma þar til þau afbrigði sem voru ónæg fyrir bocephreviri, sem höfðu greinst hjá þeim sem voru með arfgerð 1b og skiptu mestu máli (>10%), hættu að greinast var eftirfarandi: I/V170A, 0,46 ár; T54A, 0,47 ár; V55A, 0,83 ár; A156S, 0,89 ár; og T54S, 1,11 ár.

Verkun

Verkun Victrelis við langvinnri lifrabólgu C arfgerð 1 sýkingu var metin í 3. stigs rannsóknum hjá u.þ.b. 1.500 fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður (SPRINT-2) eða ekki haft gagn af fyrri meðferð (RESPOND-2). Í báðum rannsóknum jók viðbót Victrelis við hefðbundna meðferð (peginterferon alfa og ribavirin) marktækt hlutfall viðvarandi veirufraðilegrar svörunar samanborið við hefðbundna meðferð eina sé. Vakinn er athygli á því að niðurstöður afturvirkra greininga, sem tengja upplýsingar úr báðum lyfjarrannsóknum, hafa leitt til þess að ráðlagðir skammtar eru frábrugðnir meðferðarskiptum sem rannsakaðir voru í sumum undirhópum sjúklinga.

Sjúklingar sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

SPRINT-2 (P05216) var glembið, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnri lifrabólgu C arfgerð 1 sýkingu með mælanlegt HCV-RNA, sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með interferoni alfa og voru í rannsókninni bornar saman tvenns konar meðferðaráætlanir, annars vegar samsett meðferð með Victrelis 800 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring með peginterferoni alfa-2b og ribavirini [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vikulega undir húð og ribavirin skammtar miðað við þyngd (600-1.400 mg/sólarhring til inntöku, skipt í tvo skammta á sólarhring)] og hins vegar meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini eingöngu. Sjúklingarnir voru slembivaldir í hlutfallinu 1:1 í tvo hópa (hópur 1 N=938/enginn af svörtum kynstofni og hópur 2 af svörtum kynstofni N=159) og þeim lagskipt eftir HCV arfgerð (1a eða 1b) og HCV-RNA veirufjölda (≤ 400.000 a.e./ml m.v. > 400.000 a.e./ml) í einn af þremur eftirfarandi meðferðarörmum:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin í 48 vikur (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin í 4 vikur og í kjölfarið Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring + peginterferon alfa-2b + ribavirin í 24 vikur. Síðan var meðhöndlun sjúklinga haldið áfram á mismunandi hátt miðað við svörun (response-guided therapy (Victrelis-RGT)) í 8. meðferðarviku. Hjá öllum sjúklingunum í þessum meðferðararmi takmarkaðist meðferð með Victrelis við 24 vikur.
 - Sjúklingar, sem HCV-RNA var ómælanlegt hjá í 8. meðferðarviku (svöruðu fljótt) og sem einnig voru neikvæðir út 24. meðferðarviku, hættu á meðferð og eftirfylgnitímabil hófst í heimsókninni sem fór fram í 28. meðferðarviku.
 - Sjúklingum með mælanlegt HCV-RNA í 8. meðferðarviku eða í einhverri meðferðarviku eftir það, en sem voru síðan neikvæðir í 24. meðferðarviku (svöruðu

seint) var á blindaðan hátt skipt yfir á lyfleysu í 28. meðferðarviku og héldu þeir áfram á meðferð með peginterferoni alfa-2b + ribavirini í 20 vikur til viðbótar, heildartími meðferðar var 48 vikur.

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin í fjórar vikur og í kjölfarið Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring + peginterferon alfa-2b + ribavirin í 44 vikur (Victrelis-PR48).

Meðferð var hætt hjá öllum sjúklingum með mælanlegt HCV-RNA í plasma í 24. meðferðarviku. Skilgreiningin á viðvarandi veirufræðilegri svörun (sustained virologic response (SVR)) var að HCV-RNA væri ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni.

Viðbót Victrelis við peginterferon alfa-2b og ribavirin jók marktækt hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar, samanborett við peginterferon alfa-2b og ribavirin eingöngu hjá sameinuðum rannsóknarhópnum (combined cohort) (63% til 66% í meðferðarörmunum með Victrelis m.v. 38% í PR48 samanburðararminum), hjá slembiröðuðum sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (greining á heildarþýði: Full Analysis -Set population) og stytta meðferðartíma, þannig að hann var 28 vikur hjá þeim sem svöruðu niðri meðferð (sjá töflu 4). Frekari greining (secondary analysis) upplýsinga varðandi þátttakendur, sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Victrelis eða lyfleysu með peginterferoni alfa-2b og ribavirini (Modified-Intent-to-Treat population) eftir að fjögurra vikna innleiðslutímabilið lauk, sýndi 67% til 68% hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar í meðferðarörmunum með Victrelis í báðum rannsóknarhópnum sameinuðum (combined cohort) m.v. 40% hjá PR48 samanburðarhópnum.

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

Tafla 4

Viðvarandi veirufræðileg svörun*, meðferðarlok og hlutfall sjúklinga sem fékk bakslag[†] í hópi sjúklinga sem ekki höfðu fengið meðferð áður

Rannsóknarhópar	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Allir þátttakendur [§]	n=368	n=366	n=363
Viðvarandi veirufræðileg svörun [‡] % (n/N) 95% CI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
Meðferðarlok (HCV-RNA mælist ekki) % (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
Bakslag [†] % (n/N) 95% CI	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)

* Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)) tók til allra slembiraðaðra sjúklinga (N=1.097) sem höfðu að minnsta kosti fengið einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (peginterferon (alfa-2b, ribavirin eða Victrelis). Meðalaldur slembiraðaðra sjúklinga var 49,1 ár. Samsetning rannsóknarþýðis, með tilliti til kynstofna, var eftirfarandi : 82% af hvítum kynstofni, 14% af svörtum kynstofni, 2% af asískum kynstofni, 1% af blönduðum kynstofni, 1% amerískir indíánar eða innfæddir Áaskabúar. 60% þátttakenda voru karlmenn og 40% konur.

† Bakslagshlutfall var hlutfall einstaklinga með ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarlok og mælanlegt HCV-RNA í lok eftirfylgnitímabils í hópi þeirra sem ekkert hafði mælst hjá í meðferðarlok og ekki vantaði upplýsingar um í lok eftirfylgnitímabilsins.

‡ Viðvarandi veirufræðileg svörun: Skilgreiningin á viðvarandi veirufræðilegri svörun (sustained virologic response (SVR)) var að HCV-RNA væri ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni. Ef önnur HCV-RNA gildi voru fyrirleggjandi eftir 24. viku eftirfylgni var notað við síðasta fyrirleggjandi gildi og gildi eftir 24. viku eftirfylgni. Ef slík gildi voru ekki fyrirleggjandi í eða eftir 24. viku eftirfylgni var notað við gildi mælingar í 12. viku eftirfylgni. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar metið með „missing=failure“ nálguninni var næstum það sama og fram kemur í töflunni: 37% hjá samanburðarhóp, 62% hjá Victrelis-RGT, 65% hjá Victrelis-PR48.

§ Fjöldi einstaklinga með skorpulífur er takmarkaður (þar sem 40 einstaklingar voru meðhöndlaðir með Victrelis af alls 53 einstaklingum).

Interferon svörun (skilgreind sem $\geq 1\text{-log}_{10}$ lækkun veirufjölda í 4. meðferðarviku) hafði forspárgildi um viðvarandi veirufræðilega svörun. Hjá sjúklingum sem sýndu svörun við interferoni í 4. meðferðarviku leiddi samsett meðferð með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini til viðvarandi veirufræðilegrar svörunar hjá 79-81% samanborið við 51% hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð. Hjá sjúklingum með $< 1\text{-log}_{10}$ lækkun veirufjölda í 4. meðferðarviku (lítill svörun við interferoni) leiddi samsett meðferð með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini til 28%-38% hlutfalls viðvarandi svörunar, samanborið við 4% hjá einstaklingum sem fengu hefðbundna meðferð.

Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum sem fengu svipaða meðferð fram að 28. meðferðarviku

Tafla 5 sýnir viðvarandi veirufræðilega svörun, eftir meðferðararmi, hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður verið meðhöndlaðir og svöruðu fljótt meðferð og hjá sjúklingum sem svöruðu seint meðferð og fengu svipaða meðferð fram að 28.viku. Fimmtíu og sjö prósent (208/368) sjúklinga í Victrelis-RGT arminum og 56% (204/366) sjúklinga í Victrelis-PR48 arminum voru með ómælanlegt HCV-RNA í 8. meðferðarviku samanborið við 17% (60/363) sjúklinga í PR arminum.

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

Tafla 5

Viðvarandi veirufræðileg svörun, meðferðarlok og bakslag hjá sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður (bæði sjúklingar sem svara fljótt og svara seint)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punkturpá fyrir mismuni (Victrelis-RGT að frádregnum Victrelis PR48) [95% CI]
Sjúklingar sem svara fljótt (N=323)			
Viðvarandi veirufræðileg svörun %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1;4,1]
Meðferðarlok %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	
Bakslag %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	
Sjúklingar sem svara seint (N=141)			
Viðvarandi veirufræðileg svörun %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,3]
Meðferðarlok %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Bakslag %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Til að gæta varfærni með tilliti til meðferðar, í ljósi takmarkaðra upplýsinga um meðferð sjúklinga sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður og svara seint meðferð, er ráðlagt að lengja þriggja lyfja meðferð í 32 vikur í stað 24 vikna þriggja lyfja meðferðar sem var rannsökuð, þannig að heildar meðferðartími verði 48 vikur.

Sjúklingar sem eru jafnframt með HIV sýkingu

P05411 var 2. stigs slembiröðuð, tvíblind samanhæðarrannsókn með lyfleysu þar sem borið var saman samsett meðferð með Victrelis 800 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring með peginterferoni alfa-2b og ribavirini [peginterferon alfa-2b 1,35 µg/kg/vikulega undir húð og ribavirin skammtar miðað við þyngd (600-1.400 mg/sólarhring til inntöku)] við meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini eingöngu hjá sjúklingum sem voru bæði með HIV sýkingu og lifrabólgu C af arfgerð 1 og höfðu aldrei áður verið meðhöndlaðir við langvinnri lifrabólgu C. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með peginterferoni alfa-2b og ribavirini í 4 vikur og í kjölfarið meðhöndlaðir með peginterferoni alfa-2b og ribavirini og Victrelis eða lyfleysu í 44 vikur. Sjúklingar voru á andretróveirumeðferð og jafnvægi var á HIV sýkingu (HIV-1 vörn fjöldi < 50 eintök/ml og CD4 fjöldi ≥ 200 frumur/µl). Meirihluti sjúklinganna (87%, 83/93) tók ritonavir-örvaða HIV próteasahemla samhliða HIV núkleósíð bakritahemlum (NRTI). Algengasti próteasahemillinn sem var tekinn var atazanavir og því næst var lopinavir og svo darunavir. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og lagskipt eftir skorpulífur/bakvefsmýndun og HCV-RNA upphafsgildum (< 800.000 a.e./ml m.v. ≥ 800.000 a.e./ml).

Viðvarandi veirufræðileg svörun var 62,5% (40/64) hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með Victrelis og peginterferoni alfa-2b og ribavirini og 29,4% (10/34) hjá þeim sem fengu peginterferon alfa og ribavirin eingöngu (sjá töflu 6).

Hjá þeim takmarkaða fjölda sjúklinga sem var jafnframt með HIV sýkingu og náði ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun og gerð var raðgreining hjá, var tíðni afbrigða aminosýra sem tengjast ónæmi sem komu fram eftir upphaf rannsóknar hærrí en hjá sjúklingum sem voru eingöngu með lifrabólgu C í SPRINT-2 rannsókninni.

Tafla 6

Viðvarandi veirufræðileg svörun*, meðferðarlok og HCV bakslagshlutfall hjá einstaklingum sem voru jafnframt með HIV sýkingu og höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður

	Victrelis-PR48	PR48
Viðvarandi veirufræðileg svörun[‡] % (n/N)	62,5% (40/64)	29,4% (10/34)
Meðferðarlok % (n/N)	65,6% (42/64)	29,4% (10/34)
Bakslag % (n/N)	4,8% (2/42)	10% (1/10)

* Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)) tók til allra slembiraðaðra sjúklinga (N=98) sem höfðu að minnsta kosti fengið einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (peginterferon alfa-2b, ribavirin eða Victrelis). Meðalaldur slembiraðaðra sjúklinga var 43,6 ár. Samsetning rannsóknarþýðis, með tilliti til kynstofna var eftirfarandi: 82% af hvítum kynstofni, 18% ekki af 69% þátttakenda voru karlar og 31% konur. Í rannsókninni voru 5 einstaklingar með skorpulífur og 4 þeirra voru í Victrelis arminum.

[†] Bakslagshlutfall HCV var hlutfall einstaklinga með ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarlok og mælanlegt HCV-RNA í lok eftirfylgnitímabils í hópi þeirra sem ekkert hafði mælst hjá í meðferðarlok og ekki vantaði upplýsingar um í lok eftirfylgnitímabilsins.

[‡] Viðvarandi veirufræðileg svörun: Skilgreiningin á viðvarandi veirufræðilegri svörun (sustained virologic response (SVR)) var að HCV-RNA væri ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni (síðasta fyrirliggjandi gildi á tímabilinu í og eftir 24. viku eftirfylgni). Ef slíkt gildi var ekki fyrirliggjandi var notast við gildi mælingar í 12. viku eftirfylgni.

Sjúklingar sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð: þeir sem höfðu að einhverju leyti svarað meðferð og þeir sem höfðu fengið bakslag eftir interferon og ribavirin meðferð

RESPOND-2 (P05101) var slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samhlíða hópum þar sem bornar voru saman tvenns konar meðferðaráætlanir með Victrelis 800 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring ásamt PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vikulega undir húð og ribavirin miðað við þyngd (600 – 1,400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) til inntöku skipt í tvo skammta á sólarhring] samanborið við PR eingöngu hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C HCV sýkingu af arferð 1, sem svöruðu interferoni (skilgreint, samkvæmt sjúkrasögu, sem lækkun HCV-RNA veirufjölda $\geq 2 \log_{10}$ í 12. viku eða HCV-RNA var ómælanlegt í lok fyrri meðferðar en HCV-RNA var mælanlegt í plasma eftir það) og sem ekki höfðu haft gagn af fyrri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini. Sjúklingar sem svara ekki meðferð (skilgreint samkvæmt fyrri meðferðarsögu sem $< 2 \log_{10}$ lækkun HCV-RNA veirufjölda í 12. viku) voru undanskildir. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:2:2 og lagskipt miðað við svörun fyrri gildir meðferðar (annars vegar þeir sem höfðu fengið bakslag og hins vegar þeir sem höfðu svarað meðferð að einhverju leyti) og eftir HCV undirflokki (1a á móti 1b) í einn eftirfarandi meðferðararma:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin í 48 vikur (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin í 4 vikur og í kjölfarið Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring + peginterferoni alfa-2b + ribavirini í 32 vikur. Sjúklingarnir voru síðan meðhöndlaðir samkvæmt mismunandi meðferðaráætlunum sem miðuðust við svörun í 8. meðferðarviku (Victrelis-RGT). Hjá öllum sjúklingum í þessum meðferðararmi takmarkaðist meðferð með Victrelis við 32 vikur.
 - Sjúklingar með ómælanlegt HCV-RNA í 8. meðferðarviku (svöruðu fljótt) og 12. meðferðarviku luku meðferð í heimsókninni sem fór fram í 36. meðferðarviku.
 - Sjúklingum með mælanlegt HCV-RNA í 8. meðferðarviku en ómælanlegt í 12. meðferðarviku (svöruðu seint) var með blinduðum hætti skipt yfir á lyfleysu í heimsókninni í 36. meðferðarviku og héldu þeir áfram á peginterferoni alfa-2b + ribavirini í 12 vikur til viðbótar, heildar meðferð var 48 vikur.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin í 4 vikur og í kjölfarið Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring + peginterferoni alfa-2b + ribavirini í 44 vikur (Victrelis-PR48).

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

Meðferð var stöðvuð hjá öllum sjúklingum með mælanlegt HCV-RNA í plasma í 12. meðferðarviku. Það var skilgreint sem viðvarandi veirufræðileg svörun við meðferð ef HCV-RNA var ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni.

Viðbót Victrelis við peginterferon alfa-2b og ribavirin meðferð jók hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar marktækt, samanborið við meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini eingöngu (59% til 66% í meðferðarörmum með Victrelis m.v. 21% í PR48 samanburðararminum), hjá slembiröðuðum sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (greining á heildarþýði: Full-Analysis-Set-population) og stytta meðferðartímann þannig að hann var 36 vikur hjá mörgum sjúklingum sem fyrri meðferð hafði ekki gagnast (sjá töflu 7). Aukagreining hjá sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Victrelis eða lyfleysu að loknu fjögurra vikna innleiðslutímabilinu með peginterferoni alfa-2b og ribavirini (Modified-Intent-to-Treat population) sýndi að hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar var 61% til 67% í meðferðarörmum þar sem sjúklingarnir fengu Victrelis m.v. 22% í PR48 samanburðararminum.

Hvort viðvarandi veirufræðileg svörun náðist eða ekki tengdist svörun sjúklinga við meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini, hvort sem hún var skilgreind miðað við flokkun svörunar við fyrri meðferð eða minnkun HCV-RNA í 4. meðferðarviku (sjá töflu 7). Svörun í 4. meðferðarviku hafði meira forspárgildi um viðvarandi veirufræðilega svörun samanborið við svörun við fyrri meðferð og gerði kleift að ákvarða svörun sjúklings við interferoni, meðan á meðferðinni stó.

Tafla 7

Viðvarandi veirufræðileg svörun*, meðferðarlok og hlutfall bakslags† hjá sjúklingum sem höfðu ekki gagn af fyrri meðferð

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)	
Allir þátttakendur [§]	Viðvarandi veirufræðileg svörun ^{**} % (n/N) 95% CI	59 (95/162) (51,5; 66,2)	66 (107/161) (59,2; 73,8)	21 (17/80) (12,3; 30,2)	
	Meðferðarlok %, (n/N) 95% CI	70 (114/162) (63,3; 77,4)	77 (124/161) (70,5; 83,5)	31 (25/80) (21,1; 41,4)	
	Bakslag ^{**} %, (n/N) 95% CI	15 (17/111) (8,6; 22,0)	12 (14/121) (5,9; 17,3)	32 (8/25) (17,3; 50,3)	
Svörun við fyrri meðferð	Þeir sem höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti ^{***}	Viðvarandi veirufræðileg svörun ^{**} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		Meðferðarlok %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Bakslag ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Þeir sem höfðu áður fengið bakslag [†]	Viðvarandi veirufræðileg svörun ^{**} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		Meðferðarlok %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Bakslag ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

			Victrelis-RGT (N=162)	Victrelis-PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Svörun á innleiðslutímabili† (lækkun veirufjölda)	< 1-log₁₀ lækkun	Viðvarandi veirufræðileg svörun †† %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		Meðferðarlok %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Bakslag ** %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥ 1-log₁₀ lækkun	Viðvarandi veirufræðileg svörun †† %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		Meðferðarlok %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	27 (25/67)
		Bakslag ** %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)) tók til allra slembiraðaðra sjúklinga (N=403) sem höfðu að minnsta kosti fengið einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (peginterferoni alfa-2b, ribavirini eða Victrelis). Meðalaldur slembiraðaðra sjúklinga var 52,7 ár. Samsetning rannsóknarþýðis, með tilliti til kynstofna, var eftirfarandi: 85% af hvítum kynstofni, 12% af svörtum kynstofni, 1% af asískum kynstofni, < 1% af blönduðum kynstofni, < 1% innfæddir frá Hawaii eða öðrum eyjum á Kyrrahafi. 67% sjúklinganna voru karlmenn og 33% konur.

** Bakslagshlutfall var hlutfall einstaklinga með ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarlok og mælanlegt HCV-RNA í lok eftirfylgnitímabilsins í hópi þeirra sem ekki höfðu mælt hjá í meðferðarlok og ekki vantaði upplýsingar um í lok eftirfylgnitímabilsins.

*** Þeir sem höfðu svarað fyrri meðferð að einhverju leyti = sjúklingar sem ekki höfðu náð viðvarandi veirufræðilegri svörun eftir að minnsta kosti 12 vikna fyrri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini, en sýndu ≥ 2 log₁₀ lækkun HCV-RNA í 12. viku og ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarlok.

† Þeir sem höfðu áður fengið bakslag = sjúklingar sem höfðu ekki náð viðvarandi veirufræðilegri svörun eftir fyrri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini í að minnsta kosti 12 vikur en HCV-RNA mældist ekki hjá í lok meðferðarloksins.

‡ Mælingar vantaði hjá 11 sjúklingum (HCV-RNA) í 4. meðferðarviku og því var ekki reiknað með þeim í niðurstöðum varðandi svörun á innleiðslutímabilinu.

†† Viðvarandi veirufræðileg svörun: Skilgreiningin á viðvarandi veirufræðilegri svörun var að HCV-RNA væri ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni. Ef önnur HCV-RNA gildi voru fyrirleggjandi eftir 24. viku eftirfylgni var notast við síðasta fyrirleggjandi gildi á tímabilinu eftir 24. viku eftirfylgni. Ef slíkt gildi var ekki fyrirleggjandi í og eftir 24. viku eftirfylgni, var notast við gildi mælingar í 12. viku eftirfylgni. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar metin með „missing=failure“ nálguninnar 17/80 [21,3%] hjá PR48, 94/162 [58,0%] hjá Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] hjá Victrelis-PR48.

§ Fjöldi einstaklinga með skorpulífur er takmarkaður (þar sem 39 einstaklingar voru meðhöndlaðir með Victrelis af tils 49 einstaklingum).

Viðvarandi veirufræðileg svörun hjá sjúklingum sem fengu svipaða meðferð fram að 36. meðferðarviku

Fig. 8 sýnir viðvarandi veirufræðilega svörun, eftir meðferðararmi, hjá sjúklingum sem höfðu ekki gagn af fyrri meðferð og svöruðu fljótt meðferð og sjúklingum sem svöruðu seint meðferð og höfðu fengið svipaða meðferð í allt að 36. meðferðarvikur.

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

Tafla 8

Viðvarandi veirufræðileg svörun, meðferðarlok og bakslag hjá sjúklingum sem höfðu ekki gagn af fyrri meðferð (bæði þeir sem svöruðu snemma og svöruðu seint)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Punkturpá fyrir mismuni (Victrelis-RGT að frádregnum Victrelis PR48) [95% CI]
Sjúklingar sem svara fljótt (N=144)			
Viðvarandi veirufræðileg svörun %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,5]
Meðferðarlok %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	
Bakslag %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	
Sjúklingar sem svara seint (N=75)			
Viðvarandi veirufræðileg svörun %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
Meðferðarlok %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Bakslag %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Til að gæta varfærni með tilliti til meðferðar, í ljósi takmarkaðra upplýsinga um meðferðarreynsla sjúklinga sem svara fljótt meðferð, er ráðlagt að lengja heildarn meðferð í 48 vikur í stað 36 vikna heildarmeðferðar, sem var rannsókuð (prófuð meðferð með RGT), með því að bæta við 12 vikna styrkingartímabili með peginterferoni og ribavirini eftir lok þriggja lyfja meðferðar í 36. viku.

Niðurstöður rannsóknar með peginterferoni alfa-2a hjá sjúklingum sem höfðu áður verið meðhöndlaðir voru í samræmi við niðurstöður P05101 rannsóknarinnar (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð: þeir sem ekki höfðu svarað meðferð, þeir sem höfðu að einhverju leyti svarað meðferð og þeir sem höfðu fengið bakslag eftir interferon og ribavirin meðferð.

PROVIDE (P05514) var opin, eins arms rannsókn á Victrelis 800 mg til inntöku þrisvar sinnum á sólarhring ásamt pegintroni og ribavirini [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vikulega undir húð og ribavirini miðað við þyngd (600 – 1.400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) til inntöku skipt í tvo skammta á sólarhring] hjá sjúklingum einstaklingum með langvinna lifrabólgu C (HCV) sýkingu af arfgerð 1, sem náðu ekki viðvarandi veirufræðilegri svörun meðan þeir voru í samanburðarörum í fyrri 2. stigs og 3. stigs rannsóknum á samsettri meðferð með Victrelis. Einstaklingarnir sem tóku þátt í PROVIDE rannsókninni innan 2 vikna eftir síðasta skammt af pegintroni og ribavirini í meginrannsókninni fengu Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring + peginterferon alfa-2b + ribavirin í 4 vikur. Einstaklingar sem ekki gátu tekið þátt í þessari rannsókn innan tveggja vikna frá því að þeir fengu pegintron og ribavirin fengu pegintron og ribavirin í 4 vikur og í kjölfarið Victrelis 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring + peginterferon alfa-2b + ribavirin í 44 vikur.

Meðal þátttakenda voru 62% (104/168) með arfgerð 1a og 38% (63/168) með arfgerð 1b. Tíu prósent þátttakenda (17/168) voru með skorpulífur, þ.m.t. 3 (6%) sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð, 2 (7%) sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð og 12 (14%) sem höfðu að einhverju leyti svarað fyrri meðferð.

Í töflu 9 er greint frá hlutfalli veirufræðilegrar svörunar meðal þátttakenda sem fengu að minnsta kosti einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (allt rannsóknarþýðið (Intent-to-Treat population)). Hlutfall veirufræðilegrar svörunar hjá þeim sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Victrelis (þ.e. fyrir utan sjúklinga sem hættu á innleiðslutímabili með pegintroni og ribavirini) er 41% hjá þeim sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð, 67% hjá þeim sem höfðu að einhverju leyti svarað fyrri meðferð og 96% hjá þeim sem höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð.

Tafla 9

Viðvarandi veirufræðileg svörun*, meðferðarlök og bakslagshlutfall** meðal einstaklinga sem höfðu ekki haft gagn af fyrri meðferð

	Svöruðu ekki meðferð*** í meginrannsókn (52)	Svöruðu meðferð í meginrannsókn að einhverju leyti**** (85)	Fengu bakslag† í meginrannsókn (29)	Allir (168)
Viðvarandi veirufræðileg svörun[§] % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
Meðferðarlök % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)**	97% (28/29)	73% (122/168)
Bakslag** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	14% (12/119)

* Allt rannsóknarþýðið (The Intent-to-Treat population) tók til allra einstaklinga (N=168) sem fengu að minnsta kosti einn skammt af einhverju rannsóknarlyfjanna (peginterferon alfa-2b, ribavirin eða Victrelis). Dreifing einstaklinga eftir kynstofnum var eftirfarandi: 84% hvítir, 13% svartir, 2% asískir og 1% af öðrum uppruna. Dreifing einstaklinga eftir kyni var eftirfarandi: 67% karlar og 33% konur.

** Bakslagshlutfall var hlutfall einstaklinga með ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarlök og mælanlegt HCV-RNA í lok eftirfylgnitímabils í hópi þeirra sem ekkert hafði mælst hjá í meðferðarlök og ekki vantaði upplýsingar um í lok eftirfylgnitímabilsins.

*** Svöruðu ekki meðferð: einstaklingar sem voru með minni en 2-log₁₀ HCV-RNA lækkun eftir 12 vikna meðferð með peginterferoni alfa-2b og ribavirini.

**** Svöruðu meðferð að einhverju leyti: einstaklingar sem ekki höfðu náð viðvarandi veirufræðilegri svörun eftir að minnsta kosti 12 vikna fyrri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini, en sýndu $\geq 2 \log_{10}$ lækkun HCV-RNA í 12 viku og mælanlegt HCV-RNA í meðferðarlök.

† Fengu bakslag: einstaklingar sem ekki höfðu náð viðvarandi veirufræðilegri svörun eftir að minnsta kosti 12 vikna fyrri meðferð með peginterferoni alfa og ribavirini en ekkert HCV-RNA hafði mælst hjá í meðferðarlök.

§ Viðvarandi veirufræðileg svörun: Skilgreiningin á viðvarandi veirufræðilegri svörun var að HCV-RNA væri ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni. Ef önnur HCV-RNA gildi voru fyrirbyggjandi eftir 24. viku eftirfylgni var notast við síðasta fyrirbyggjandi gildi á tímabilinu eftir 24. viku eftirfylgni. Ef slík gildi voru ekki fyrirbyggjandi í eða eftir 24. viku eftirfylgni var notast við gildi mælingar í 12. viku eftirfylgni.

Upplýsingar um langtímaáhrif

Í eftirfyllnirannsókn sem tok 3 ár með einstaklingum sem fengu viðvarandi veirufræðilega svörun eftir meðferð byggt á Victrelis kom fram að hjá > 99% (693/696) sjúklinga hélst viðvarandi veirufræðileg svörun (án bakslags) allt eftirfylgnitímabilið (miðgildistími 3,4 ár).

Lyfjaerfðalíndleg rannsóknargreining á IL28B í 3. stigs rannsóknum með Victrelis

Erfðaerfðaleiki nálægt geni sem kóðar interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, C til T breyting) hefur merkt forspárgildi um svörun við peginterferoni alfa-2b/ribavirini. *IL28B* rs12979860 var afgangsgreint hjá 653 af 1.048 (62%) sjúklingum í SPRINT-2 (höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður) og 259 af 394 (66%) sjúklingum í RESPOND-2 (höfðu ekki gagn af fyrri meðferð) [sjá lýsingu á klínísku rannsókninni í kafla 5.1]. Meta ætti með varúð niðurstöður úr þessari afturvirkri greiningu á undirhópum vegna lítils úrtaks og hugsanlegs munar á þýði undirannsóknarinnar miðað við heildarþýði rannsóknarinnar.

Ávinningur til viðbótar þegar Victrelis er bætt við tveggja lyfja meðferð hjá C/C sjúklingum fer eftir líkunum á að ná viðvarandi veirufræðilegri svörun með tveggja lyfja meðferð eingöngu. Í hópi C/C

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

sjúklinga sem fengu þriggja lyfja meðferð voru 89% þeirra sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með ómælanlegt HCV-RNA í 8. meðferðarviku og komu til greina í styttri meðferð samanborið við 52% sjúklinga sem voru ekki C/C og höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður.

Tafla 10
Tíðni viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eftir *IL28B* rs12979860 arfgerðum

Klínísk rannsókn	<i>IL28B</i> rs12979860 Arfgerð	PR48* Viðvarandi veirufræðileg svörun, % (n/N)	Victrelis-RGT* Viðvarandi veirufræðileg svörun, % (n/N)	Victrelis-PR48* Viðvarandi veirufræðileg svörun, % (n/N)
SPRINT-2 (sjúklingar sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður)	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 (sjúklingar sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð)	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)

*Sjá kafla 5.1 varðandi lýsingu sérhverjum meðferðararmi í klínísku rannsóknunum.

Verið er að rannsaka hvort snemmkomin veirufræðileg svörun við meðferð og/eða *IL28B* arfgerð geti með áreiðanlegum hætti greint þá sjúklinga sem ólíklegt er að hafi marktækt gagn af bocepreviri (hærra hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar eða stuttur meðferðartími) til viðbótar við tveggja lyfja meðferð.

Skammtaminnkun ribavirins samanborið við erythropoetin sem meðferð á blóðleysi hjá einstaklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður

Í opinni, slembiraðaðri rannsókn með samhljóða lópum (P06086) var gerður samanburður á tveimur aðferðum við meðferð á blóðleysi (notkun erythropoetins samanborið við skammtaminnkun ribavirins) hjá 687 einstaklingum þ.m.t. 60 sjúklingum með skorpulífur sem höfðu ekki áður fengið meðferð við langvinnri lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1 og blóðleysi kom fram meðan á meðferð með Victrelis 800 mg til inntöku þrisvar á sólarhring ásamt peginterferoni alfa-2b og ribavirini [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/vikulega undir mátt og ribavirin skammtar miðaðir við þyngd (600-1.400 mg/sólarhring til inntöku, tvisvar á sólarhring)] stóð.

Ef blóðrauðagildi í sermi hélt áfram að lækka niður fyrir $\leq 8,5$ g/dl mátti grípa inn í með viðbótarmeðferð við blóðleysi, þ.m.t. með notkun erythropoetins eða með ribavirin skammtaminnkun.

Viðvarandi veirufræðileg svörun var sambærileg hjá einstaklingum sem var slembiraðað til að fá minni skammta ribavirins og hjá þeim sem var slembiraðað til að fá erythropoetin.

Tafla 11

Viðvarandi veirufræðileg svörun* og bakslagshlutfall† við skammtaminnkun ribavirins samanborið við erythropoetin sem meðferð við blóðleysi hjá þeim sem höfðu ekki áður fengið meðferð

	Einstaklingum sem var slembiraðað til að fá minni skammta af ribavirini (N=249)	Einstaklingum sem var slembiraðað til að fá erythropoetin (N=251)
Viðvarandi veirufræðileg svörun‡ % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Bakslag % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

*Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)) tók til allra sjúklinga þar sem blóðleysi kom fram (blóðrauðagildi í sermi u.þ.b. ≤ 10 g/dl á meðferðartímabilinu) sem var slembiraðað í hóp þar sem annaðhvort ribavirin skammtur var minnkaður eða þeir fengu erythropoetin (N=500). Meðalaldir einstaklinga sem var slembiraðað var 49 ár. Dreifing einstaklinga eftir kynstofnum var eftirfarandi: 77% hvítir, 19% svartir og 4% af öðrum uppruna. Dreifing einstaklinga eftir kyni var 37% karlkyns og 63% kvenkyns.

† Bakslagshlutfall var hlutfall einstaklinga með ómælanlegt HCV-RNA í meðferðarlok og mælanlegt HCV-RNA í lok eftirfylgnitímabilsins í hópi þeirra sem ekkert hafði mælst hjá í meðferðarlok og ekki vantaði upplýsingar um í lok eftirfylgnitímabilsins.

‡ Viðvarandi veirufræðileg svörun: Skilgreiningin á viðvarandi veirufræðilegri svörun var að HCV-RNA væri ómælanlegt¹ í plasma í 24. viku eftirfylgni. Ef önnur HCV-RNA gildi voru fyrirliggjandi eftir 24. viku eftirfylgni var notast við síðasta fyrirliggjandi gildi á tímabilinu eftir 24. viku eftirfylgni. Ef slík gildi voru ekki fyrirliggjandi í eða eftir 24. viku eftirfylgni, var notast við gildi mælingar í 12. viku eftirfylgni. Hlutfall viðvarandi veirufræðilegrar svörunar metið með „missing=failure“ náguninni var svipað og fram kemur í töflunni: 69,9% (174/249) hjá einstaklingum sem var slembiraðað í hóp sem fékk ribavirin skammtaminnkun og 68,5% (172/251) hjá einstaklingum sem var slembiraðað í hóp sem fékk erythropoetin.

Ribavirin skammtar voru minnkaðir í ≥ 5 þrepum þeim meðferð við blóðleysi hjá 77 einstaklingum. Hjá flestum þessara einstaklinga (n=54) var ≥ 600 mg/sólarhring minnsti skammtur af ribavirini sem þeir fengu í a.m.k. 14 sólarhringa. Takmarkaður fjöldi einstaklinga (n=12) fékk ≤ 200 mg/sólarhring af ribavirini í a.m.k. 14 sólarhringa.

Tíðni þess að meðferð var hætt vegna blóðleysis var 2% (5/249) hjá þeim sem var slembiraðað í hóp þar sem ribavirin skammtur var minnkaður og 2% (6/251) hjá einstaklingum sem var slembiraðað í hóp sem fékk erythropoetin. Tíðni blóðgjafa var 4% (10/249) hjá þeim sem var slembiraðað í hóp þar sem ribavirin skammtur var minnkaður og 2% (5/251) hjá einstaklingum sem var slembiraðað í hóp sem fékk erythropoetin.

Notkun erythropoetins tengdist aukinni hættu á segarekssjúkdómum þ.m.t. lungnablóðrek, brátt hjartadrep, heilaslag og blóðsegamyndun í djúpri bláæð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Victrelis hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um no kun handa börnum).

¹ Í klínískum rannsóknum var HCV-RNA í plasma mælt með Roche COBAS Taqman prófi með 9,3 a.e./ml greiningarmörkum og 25 a.e./ml magngreiningarmörkum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogaðist boceprevir þannig að miðgildi helmingunartíma (T_{max}) var 2 klst. AUC, C_{max} og C_{min} við jafnvægi jukust, en ekki eins skammtaháð og einstaklingsbundin útsetning skaraðist verulega við 800 mg og 1.200 mg, sem bendir til minnkandi frásogs við stærri skammta. Upphleðsla er er í lágmarki og jafnvægi lyfjahvarfa næst eftir u.þ.b. 1 sólarhring með þremur skömmtum á sólarhring.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu eingöngu 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring var dæmigert að mæligildi varðandi útsetningu fyrir bocepreviri væru á þann veg að $AUC_{(T)}$ væri 6.147 ng·klst./ml, C_{max} 1.913 ng/ml og C_{min} 90 ng/ml. Niðurstöður varðandi lyfjahvörf hjá heilbrigðum einstaklingum voru svipaðar og hjá HCV smituðum einstaklingum.

Ekki hefur verið gerð rannsókn á aðgengi (absolute bioavailability) Victrelis.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku

Victrelis á að gefa með fæðu. Fæða jók útsetningu fyrir bocepreviri um allt að 50% þegar 800 mg skammtur var tekinn þrisvar sinnum á sólarhring með máltíð samanborið við þegar lyfið er tekið á fastandi maga. Fæðutegund (t.d. fituríkt fæði samanborið við fitusnaut fæði) eða hvort lyfið er tekið 5 mínútum fyrir máltíð, meðan á máltíð stendur eða strax að lokinni máltíð hefur ekki áhrif á aðgengi boceprevirs.

Dreifing

Meðaltal sýnilegs dreifingarrúmmáls (Vd/F) boceprevirs við jafnvægi er 772 l. Plasmapróteinbinding hjá mönnum er u.þ.b. 75% eftir stakan skammt af Victrelis 800 mg. Boceprevir er gefið sem u.þ.b. jöfn blanda af tveimur fjölhverfum (diastereomerum) sem hafa samstundis áhrif hvor á aðra í plasma. Við jafnvægi er hlutfall útsetningar þessara tveggja fjölhverfa u.þ.b. 2:1 þar sem ráðandi fjölhverfan er lyfjafræðilega virk.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* benda til að boceprevir sé aðallega umbrotið eftir aldóketóredúktasa miðluðum leiðum í ketónskert umbrotsefni sem eru óvirk gegn lifrabólgu C veiru. Eftir inntöku staks 800 mg skammts af ^{14}C -bocepreviri var meirihluti umbrotsefna í blóðrás fjölhverf blanda af ketónskertum umbrotsefnum og meðalútsetning var u.þ.b. ferfalt meiri en fyrir bocepreviri. Boceprevir umbrotnar einnig, en þó í minna mæli, með oxun fyrir tilstilli CYP3A4/5.

Brotthvarf

Við brotthvarfi boceprevirs er meðalhelmingunartími í plasma ($t_{1/2}$) u.þ.b. 3,4 klst. Meðal heildarútlínreinsun boceprevirs úr líkamanum (CL/F) er u.þ.b. 161 l/klst. Eftir inntöku staks 800 mg skammts af ^{14}C -bocepreviri skildist u.þ.b. 79% út með hægðum og 9% með þvagi. Eins og boceprevir skildist u.þ.b. 8% geislavirka kolefnisins út með hægðum og 3% með þvagi. Upplýsingarnar benda til þess að brotthvarf boceprevirs sé fyrst og fremst um lifur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn hjá sjúklingum sem voru með langvinna skerðingu á lifrarstarfsemi á ýmsu stigi (vægt, í meðallagi og verulega skerta), sem jafnvægi var á (stable), kom ekki í ljós klínískt marktækur munur á lyfjahvarfabreytum og ekki er mælt með skammtaaðlögun. Sjá kafla 4.4 varðandi frekari upplýsingar um notkun Victrelis hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm.

Skert nýrnastarfsemi

Enginn klínískt marktækur munur kom í ljós á lyfjahvarfabreytum milli sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi og heilbrigðra einstaklinga. Boceprevir skilst ekki út með himnuskilun. Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá þessum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á hvaða stigi sem er.

Kyn

Enginn kynjatengdur munur á lyfjahvörfum kom fram í 3. stigs rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum.

Kynstofn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum Victrelis benti til að kynstofn hefði engin augljós áhrif á útsetningu.

Aldur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum Victrelis benti til að aldur hefði engin augljós áhrif á útsetningu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í *in vitro* rannsókn á Purkinje-þráðum úr hundum, lengdi boceprevir hrifspennu íma í öfugu hlutfalli við tíðni (inverse frequency dependence). Klínísk þýðing þessa er óviss.

Í rannsóknum á eiturverkunum, eftir endurtekna skammta af bocepreviri, kom fram eistnarýrnun hjá rottum við altæka útsetningu sem var minni en hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt fyrir menn. Þetta kom ekki fram hjá músum eða öpum.

Boceprevir hafði ekki eitur áhrif á æxlun í röð *in vitro* eða *in vivo* rannsókna, þ.m.t. rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum á bakteríur, eítillfimum í blóði hjá mönnum og smákjörnum í músum.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum sem stóð yfir í 2 ár, sáust engin krabbameinsvaldandi áhrif, en tíðni lifrarfrumukirtilæxla jókst, þó ekki tölfræðilega marktækt, við altæka útsetningu hjá músum sem var 5,7-falt meiri en hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt. Engin krabbamein eða kirtilæxli sáust hjá rottum. Talið er að lifrafrumukirtilæxli séu vegna örvarar ensíma og eigi því ekki við hjá mönnum.

Í ljós kom að boceprevir/efni úr lyfju skilst út í móðurmjólk hjá mjólkandi rottum. Talið er að útsetning boceprevirs hjá ungbörnum á brjósti sé minni en 1% af skammtinum.

Hjá rottum hafði boceprevir eiturkræf áhrif á frjósemi og þroska snemma á fósturvísisskeiði hjá kvenkyns rottum við útsetningu sem er 1,2-falt meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt. Minni frjósemi kom einnig fram hjá karlkyns rottum, líklegast afleiðing eistnarýrnunar (eistnarýrnun hefur ekki komið fram hjá músum eða öpum). Í ljós kom að boceprevir hafði engin áhrif á þroska fósturvísa eða vanskapandi áhrif hjá rottum og kaninum í skömmtum sem höfðu eiturverkun á móðurdýr.

Fyririggnandi upplýsingar um ungar rottur benda til að lyfjahvarfaferill boceprevirs geti verið ólíkur þá sem er hjá fullorðnum rottum, hugsanlega vegna þess að sum kerfi sem sjá um efnaskipti hafa ekki náð fullum þroska. Engar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu hjá börnum (sjá kafla 4.2).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Natríumláurýlsúlfat
Örkristallaður sellulósi
Laktósaeynhýdrat
Kroskarmellósanatríum
Forgelatíneruð sterkja
Magnesíumsterat

Hylkisskel:

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

Rautt prentblek:

Shellac
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymt í apóteki

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymt hjá sjúklingi

- Geymið í kæli (2°C - 8°C) fram að fyrningu.

EÐA

- Geymið utan kælis við 30°C eða lægri hita í hámark 3 mánuði fram að fyrningu. Eftir þann tíma skal farga lyfinu.

Geymið í upprunalegum þynnupakkningum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gíerar pólýklórópríflúoretýlen/PVC/álþynnupakkningar sem innihalda 4 hörð hylki í hverju hólf þynnupakkningarinnar. Hverju hólf þynnupakkningarinnar er lokað með hitainnsigli með afrífanlegri hlíf og eru 3 hólf á hverju þynnuspjaldi.

Pakkningastærðir: askja með 84 hörðum hylkjum og fjölpakkning með 336 (4 pakkningar með 84) hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. júlí 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. febrúar 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYTIGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN ÍF NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 4.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunirkefni er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægar afgangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbóta aðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem búast má við að ávísi eða noti Victrelis fái afhent fræðslufni fyrir lækna sem samanstendur af eftirfarandi:

- Fræðslufni fyrir lækna
- Samantekt á eiginleikum lyfsins (í heild)
- Fylgiseðli

Fræðslufni fyrir lækna á að fela í sér eftirfarandi lykilatriði:

- Nákvæmar upplýsingar um hættu á blóðröskunum (sérstaklega blóðleysi) í tengslum við notkun Victrelis, þar sem koma fram staðreyndir varðandi blóðraskanir með tilliti til tíðni, hvenær þær koma fram og klínískt tengd einkenni.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja með Blue Box

1. HEITI LYFS

Victrelis 200 mg hörð hylki
boceprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af bocepreviri.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 336 (4 pakkningar með 84 stk.) hörð hylki
84 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍRÖMULEIÐ(IR)



Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Ekki þrýsta í gegnum þynnuna.
Takið með mat.
Takið 3 svör sinnum á sólarhring, að morgni, síðdegis og að kvöldi.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**Geymt í apóteki**

Geymið í kæli.

Geymt hjá sjúklingi

- Geymið í kæli fram að fyrningu.

EÐA

- Geymið utan kælis við 30°C eða lægri hita í hámark 3 mánuði fram að fyrningu.

Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFNA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/704/001 336 hörð hylki

EU/1/11/704/002 84 lörð hylki

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vitreliis

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:

SN:

NN:

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja án Blue Box

1. HEITI LYFS

Victrelis 200 mg hörð hylki
boceprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af bocepreviri.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 hörð hylki. Hluti af fjölpakkningu. Pakkningar ar má ekki selja stakar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÖKO MULEID(IR)



Til inntöku.
Ekki þrýsta í gnum þynnuna.
Lesið fylgiseðlinn fyrir notkun.

**SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

- Geymið í kæli fram að fyrningu.

EÐA

- Geymið utan kælis við 30°C eða lægri hita í hámark 3 mánuði fram að fyrningu.
- Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/704/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Victrolis

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Victrelis 200 mg hörð hylki
boceprevir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD



Opnið hér

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Victrelis 200 mg hörð hylki boceprevir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta á einnig við um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Victrelis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Victrelis
3. Hvernig nota á Victrelis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Victrelis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Victrelis og við hverju það er notað

Hvað Victrelis er?

Virka innihaldsefnið í Victrelis heitir boceprevir sem hjálpar til við að vinna gegn lifrabólgu C veirusýkingu með því að koma í veg fyrir fjölgun veirunnar. Victrelis verður ávallt að nota með tveimur öðrum lyfjum. Þessi lyf kallast peginterferon alfa og ribavirin. Ekki má nota Victrelis eitt sér.

Við hverju Victrelis er notað?

Victrelis er notað með peginterferoni alfa og ribavirini við langvinnri lifrabólgu C veirusýkingu hjá fullorðnum (einnig kölluð HCV sýking). Victrelis má nota handa fullorðnum sjúklingum sem hafa aldrei áður verið meðhöndlaðir við lifrabólgu C veirusýkingu eða sem hafa áður notað lyf sem kallast interferon og pegýleruð interferon.

Verkunarháttur Victrelis

Victrelis hamlar beinni virkun veirunnar og stuðlar á þann hátt að fækkun lifrabólgu C veira í líkamanum.

2. Áður en byrjað er að nota Victrelis

Ekki má nota Victrelis með peginterferoni alfa og ribavirini

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir bocepreviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **þunguð**
- ef þú ert með sjúkdóm sem nefnist sjálfsonæmislifrabólga
- ef þú notar bepridil, pimozid, lurasidón, midazolam til inntöku, triazolam til inntöku, simvastatín, lovastatín, alfuzosín, silodosín, ergot-lyf (t.d. dihydro-ergotamin, ergonovin, ergotamin eða metylergonovin), lumefantrín, halofantrín, quetiapín eða tyrosín kínasa hemla.

Taktu ekki Victrelis ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu rádfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Victrelis.

Athugaðu: Lestu einnig kaflann „Ekki má nota...“ í fylgiseðlunum með peginterferoni alfa og ribavirini, áður en þú byrjar að taka Victrelis.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Victrelis er notað:

- ef þú hefur einhvern tíma verið með blóðkvilla, eins og **blóðleysi** (skortur á rauðum blóðkornum sem flytja súrefni um líkamann)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með blóðkvilla, eins og daufkyrningafæð (skortur á ákveðnum tegundum af hvítum blóðfrumum). Daufkyrningafæð hefur áhrif á getu líkamans til að vinna gegn sýkingum
- ef þú hefur einhvern tíma verið með blóðkvilla eins og blóðfrumnafæð (fáar blóðflögur og samtímis fá rauð og hvít blóðkorn)
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, því að læknirinn kann að vilja fylgjast nánar með þér
- ef þú ert með lifrabilun
- ef þú ert með annan **lifrarsjúkdóm** auk lifrabólgu C veirusýkingar
- ef þú ert með **HIV** (alnæmisveiru) smit eða hefur einhvern tíma verið með röskun í starisemi ónæmiskerfisins
- ef þú ert líffæraþegi
- ef þú ert með lifrabólgu C af annarri arfgerð en arfgerð 1
- ef þú ert sjúklingur sem hefur ekki haft gagn af meðferð með lifrabólgu C veiru próteasahemli
- ef þú eða einhver úr fjölskyldu þinni er með óreglulegan hjartslátt, sérstaklega ef það er ástand sem kallast „lenging á QT-bili“
- ef þú ert með of lítið kalíum í blóði

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), kalli ráðfæra þig við læknum eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að taka Victrelis.

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum við samsetta meðferð með Victrelis, ribavirini og peginterferoni alfa. Sjá nánari upplýsingar í „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Blóðrannsóknir

Læknirinn mun reglulega láta taka blóðsýni til rannsókna. Þessar blóðrannsóknir eru gerðar af ýmsum ástæðum:

- til þess að læknirinn geti komist að því hvort meðferðin sé að virka
- til þess að læknirinn geti ákveðið hversu lengi þú þarft að vera á meðferð með Victrelis
- til þess að athuga með aukaverkanir.

Notkun annarra lyfja samhvaða Victrelis

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruyf.

Sérstaklega skaltu gæta þess að nota ekki Victrelis ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja.

- alfuzosín og silodosín – notuð við einkennum blóðruhálskirtilsstækkunar
- hepridíl – notað við hjartasjúkdómum
- pínazid eða lurasidón, – notað við geðrænum sjúkdómum
- midazolam eða triazolam til inntöku – róandi lyf til inntöku
- statín – simvastatín eða lovastatín
- lyf af ergot flokki, eins og dihydro-ergotamin, ergonovin, ergotamin eða metylergonovin – notuð við mígreni og höfuðtaugakveisu
- lumefantrín og halofantrín – lyf við malaríu
- quetiapín – notað til meðferðar við geðklofa, geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder) og alvarlegu þunglyndi
- tyrosín kínasa hemlar – notaðir sem krabbameinslyf

Notaðu ekki Victrelis ef þú tekur eitthvert ofangreindra lyfja. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við læknum eða lyfjafræðing áður en þú tekur Victrelis.

Ráðfærðu þig einnig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú notar:

- getnaðarvarnarlyf - drospirenon
- lyf sem örva CYP3A4 (svo sem sýklalyf – rifampicin og flogalyf - carbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
- lyf við hjartsláttatruflunum – amiodaron, quinidin
- lyf við örverum – pentamidin
- viss sefandi lyf
- sveppalyf – ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- HIV bakritahemil sem ekki er núkleósíð – efavirenz, etravirin
- HIV próteasahemla – atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- róandi lyf sem gefin eru í bláæð – benzodiazepin (t.d. alprazolam, midazolam, triazolam)
- ónæmisbælandi lyf – tacrolimus, sirolimus, cyclosporin
- statín – atorvastatín eða pravastatín
- metadon
- hormónauppbótarmeðferð – lyf sem innihalda estrogen
- lyf sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting – kalsíumgangalokar (t.d. amlodipin, amliazem, felodipin, nifedipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)
- lyf sem notuð eru við einkennum stækkaðs blóðruhálskirtils – doxazosin og tamsulosin
- warfarín og önnur svipuð lyf sem kölluð eru K-vítamínhemlar og eru notuð til að þynna blóðið. Læknirinn gæti þurft að auka tíðni blóðþrýsting til að athuga hversu vel blóðið storknar.

Meðganga og brjóstgjöf

Forðast verður þungun við notkun Victrelis og ribavirins. Ribavirin getur verið mjög skaðlegt fyrir fóstur. Því þarft þú og maki þinn að gæta **sérstakrar varúðar** við ástundun kynlífs ef einhver möguleiki er á þungun:

- ef þú ert **kona** á barneignaraldri sem tekur ribavirin:
Þungunarpróf verður að vera neikvætt áður en meðferð er hafin og í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Notaðu örugga getnaðarvörn meðan á notkun ribavirins stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta ætti að ræða við lækinn.
- ef þú ert **karlmaður** sem tekur ribavirin:
Ekki stunda kynlíf með þungaðri konu nema að **nota verju**. Þetta minnkar líkurnar á að ribavirin verði eftir í líkama konunnar. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri þarf að gera þungunarpróf hjá henni í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þú og maki þinn verðið að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun ribavirins stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þetta ætti að ræða við lækinn.

Það er hugsanlegt að þú og barni þinn skiljist út með brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti mun læknirinn ráðleggja þér að hætta með barnið á brjósti eða hætta að taka Victrelis meðan þú ert með barn á brjósti.

Athugiðu: Lestu einnig kaflann um meðgöngu og brjóstgjöf í fylgiseðlum fyrir peginterferon alfa og ribavirin þú en þú byrjar að taka Victrelis.

Akstur og notkun véla

Victrelis hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Hins vegar getur samsett meðferð með Victrelis, peginterferoni alfa og ribavirini valdið þreytu, yfirliði, tilfinningu um að allt hringsnúist, breytingu á blóðþrýstingi, rugli eða erfiðleikum við að sjá skýrt. Ef það gerist, skaltu hvorki aka bifreið né nota tæki eða vélar.

Victrelis inniheldur laktósa

Victrelis inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef læknir hefur sagt þér að þú þolir ekki eða getir ekki melt ákveðnar sykurtegundir (hafir óþol fyrir ákveðnum sykurtegundum), þú sért með Lapp laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skaltu rádfæra þig við lækinn áður en þú byrjar að nota þetta lyf.

3. Hvernig nota á Victrelis

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur af Victrelis er 4 hylki, þrisvar sinnum á sólarhring (alls 12 hylki á sólarhring). Taktu hylkin inn að morgni, síðdegis og að kvöldi með mat eða léttri millimáltíð. Taka lyfsins án matar getur dregið verulega úr árangri meðferðarinnar.

Hvernig taka á lyfið

- Flettu upp flípanum til að ná í hylkið – ekki þrýsta hylkinu í gegnum þynnuna þar sem hylkin getur brotnað við að þrýsta því í gegnum pakkninguna.
- Taktu lyfið inn um munn.
- Lyfið á að taka með mat eða léttri millimáltíð.
- Victrelis er alltaf tekið ásamt peginterferoni alfa og ribavirini.
- Lengd meðferðar með þessum lyfjum fer eftir því hvernig lyfin verka á þig og meðferðaráætlun.

Athugið: Lestu einnig kaflann „Hugsanlegar aukaverkanir“ í fylgiseðlum fyrir peginterferon alfa og ribavirin áður en þú hefur meðferð með Victrelis.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Victrelis en þú átt að taka, skaltu tafarlaust hafa samband við læknum eða fara rakiðis á næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Victrelis

- Ef þú gleymir skammti og meira en tvær klukkustundir eru þangað til þú átt að taka næsta skammt, skaltu taka skammtinn sem þú gleymdir með mat. Síðan skaltu halda áfram að taka hylkin á venjulegum tíma.
- Ef hins vegar eru minna en tvær klukkustundir þangað til þú átt að taka næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú ert í einhverjum vafa um hvort þú átt að gera skaltu hafa samband við læknum.

Ef hætt er að nota Victrelis

Ekki hætta að nota lyfið nema læknirinn hafi sagt þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins, þar sem hugsanlegt er að meðferðin beri ekki árangur.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Þú og læknirinn á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram hjá þeim sem nota lyfið:

Hættu notkun Victrelis og leitaðu samstundis til læknis ef þú færð einhverjar af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft bráðrar lækni meðferðar við:

- Öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að kyngja, hvæsandi öndun, ofsakláði, kláði, þroti í andliti, augum, vörum, tungu eða hálsi – þetta eru ofnæmiseinkenni.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 notanda af 10)

Almennar: Höfuðverkur, kuldaþrollur, hiti, ógleði, flensulík einkenni, sundl, þróttleysi, svefnleysi, lystarleysi, þyngdartap, mæði

Munnur nef og kok: Hósti, munnþurrkur, skrítíð bragð

Húð og hár: Húðþurrkur, kláði, útbrot, hárlos eða þynning hárs

Liðir og vöðvar: Óvenjulegur slappleiki, sársaukafullur þroti í liðum, vöðvaeymsli sem orsakast ekki af áreynslu

Magi og þarmar: Niðurgangur, uppköst

Andleg veikindi: Kvíðatilfinning, mikil þurð eða tilfinning um að vera einskis virði (þunglyndi), skapstyggi, spennu og eirðarleysi

Blóð: of fá rauð blóðkorn (blóðleysi), fækkun rauðra blóðkorna – einkennin geta m.a. verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, of fáir daufkyrningar (daufkyrningafæð), lítill fjöldi hvítra blóðkorna – merki um það geta m.a. verið fleiri sýkingar en venjulega – þ.m.t. hiti, verulegur kuldahrollur, særindi í hálsi eða sár í munni

Algengar (geta komið fyrir hjá færri en 1 notanda af 10)

Almennar: Skjálfti, yfirið, öndunarerfiðleikar, þorsti, svefnleysi, höfuðverkur sem fylgir sláttur, almenn vanlíðunartilfinning, tilfinning um að allt hringsnúist

Augu eða eyru: Augnþurrkur, eyrnasuð, breytingar á sjón

Munnur, nef eða kok: Verkur í munni, tannverkur, sársauki við kyngingu, blóðrás, nefstífla, breyting á lyktarskyni, aumir upphleyptir blettir í munninum, mikill þorsti sem fylgir munn- eða húðþurrkur, þroti í skjaldkirtli, hálsi eða barkakýli, vanvirkni skjaldkirtils, særindi eða bólga í munni, sviði í tungu, tilfinning um þrýsting eða spennu í nefi, kinnum og aftan við augun – stundum fylgir þessu verkur með slætti, hiti eða nefstífla (skútabólga)

Húð og hár: Áblástrar, fiðringur eða dofi í húð, minnkað snertiskyn, útrot, flekkir í húð, roði, rauð, upphleypt útbrot á húðinni, stundum með graftarfylltum blóðum, heit, viðkvæm og rauð húð, stundum fylgir þessu hiti og kuldahrollur, aukin svitamyndun, húðsjúkdómur með þykkum rauðum flekkjum á húð – oft með silfurlituðu hreistri

Liðir og vöðvar: Vöðvakrampar, þreytutilfinning, vöðvaslappleiki, kuldatilfinning, bakverkur, verkur í hálsi, verkur í hand- og fótleggjum

Magi og þarmar: Verkur í kvið og ofarlega hægra megin í kvið eða baki, sviðatilfinning í maga, meltingartruflanir, uppþembutilfinning, ropp

Endaþarmur: Vindgangur, gyllinæð, erfiðleikar með að hafa hægðir (hægðatregða)

Þvagfæri: Tíðari þvaglát en venjulega

Kynlíf: Minnkuð kynhvöt, erfiðleikar með að ná risi eða viðhalda risi (ristruflanir)

Andleg veikindi: Skapbreytingar, æsingar, minnistap, einbeitingarerfiðleikar

Brjóst: Öndunarerfiðleikar, óþægindi fyrir brjósti, verkur fyrir brjósti, þyngslatilfinning fyrir brjósti sem fylgir öndunarerfiðleika eða lívæsandi öndun

Hjarta eða blóðrás: Hraður eða óreglulegur hjartsláttur, hár eða lágur blóðþrýstingur

Blóð: Minnkaður fjöldi blóðfagna – merki um það geta verið meiri tilhneiging til blæðingar eða marbletta en venjulega, mikið magn sykurs í blóði, mikið magn þriglýseríða í blóði, mikið magn þvagsýru í blóði, fáar blóðflögur og samtímis fá rauð og hvít blóðkorn (blóðfrumnafæð), veruleg fækkun daufyrninga (kyrningaleyssi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá færri en 1 notanda af 100)

Almennar: Svimi, liðbólga, aukin blæðingartilhneiging, bólgur eitlar á hálsi, í holhönd eða nára, nístandi sviði eða stingandi verkur, aukid næmi fyrir ljósi, hljóði, snertingu, eða bragði fæðu, sýlursýki

Augu eða eyru: Roði í auga, verkur í auga, heyrnarleysi, heyrnarskerðing, þroti umhverfis augnlok, aukid taraflæði, vökví rennur úr eyra eða auga, óeðlileg tilfinning umhverfis augu, rauðir flekkir í hvítu augans, hvítan í augunum eða húðin gulnar

Munnur, nef eða kok: Hæsi, þurrkur í hálsi eða á vörum, verkur eða blæðing í gómum, viðkvæmar tennur eða tannverkur, bólga í tungu eða mislitun eða sár á tungu, blóðrur við tungu, slæmur verkur við kyngingu, verkur fyrir brjósti við lungun, brjóstverkur versnar við djúpa öndun, óstjórnleg munnvatnsseyting, ofvirkni skjaldkirtils

Húð og hár: Ofsakláði, opin sár, hitaóþol, verulegur andlitsroði, fölvi í andliti, gul húð, útbrot fyrir áhrif sólarljóss, sár gróa ekki eðlilega

Fætur eða hendur eða hand- eða fótleggir: Verkur, dofi, náladofi, blóðtappi í bláæð, kuldatilfinning í hand- eða fótleggjum, sársaukafull bólga í liðum, algengust í fæti (þvagsýrugigt)

Kviður og þarmar: Verkur í neðri hluta kviðar, brisbólga

Þvagfæri: Sársauki við þvaglát, sviði eða erfiðleikar við þvaglát, tíð þvaglát að næturlagi

Ristill eða endaparmur: Kláði í endaparmi, hægðastífla eða óeðlilegur litur á hægðum, tíðari hægðir, blæðing frá endaparmi

Kynlíf: Tíðateppa, miklar eða langvarandi tíðablæðingar, blæðing frá legi (þ.e. langvarandi >7 dagar eða miklar blæðingar með óreglulegu millibili eða tíðari en eðlilegt er, blæðingar hjá konum eftir tíðahvörf a.m.k. 6 mánuðum til 1 ári eftir síðustu blæðingar)

Andleg veikindi: Reiði, fjandsamleg framkoma eða hegðun, ógnandi hegðun, misnotkun fíkniefna, óeðlileg hegðun, tilfinning um að vera rugluð/ruglaður, sjálfsvígshugsanir, skyndilegur mikill ótti eða kvíði, ofsóknartilfinning, erfiðleikar með að leysa vandamál

Vöðvar: Beinverkir, staðbundinn eða útbreiddur verkur

Brjósthol: Lungnabólga

Hjarta eða blóðrás: Óeðlilegur eða hraður hjartsláttur, hjartasjúkdómur sem orsakast af skertu blóðflæði í hjarta

Blóð: Lítið magn kalíums í blóði, mikið magn kalsíums í blóði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá færri en 1 notanda af 1.000)

Almennar: Erfiðleikar með öndun og að kyngja, æxli í skjaldkirtli, sýking í blóði, þroti eða hnúðar í líffærum, sjúkdómur sem leiðir til vaxandi vöðvalömunar, sjúkdómur í heila – vísbendingar geta m.a. verið höfuðverkur og hiti, lömun í hluta líkamans, minnkastífleiki eða ljósfælni

Augu eða eyru: Eyrnaverkur

Húð og hár: Húðroði, bakteríusýking í húð

Magi og þarmar: Meltingartruflanir, blóðug uppköst, uppköst, niðurgangur og slæmur verkur hægra megin í efri hluta kviðar

Kynlíf: Minnkaður fjöldi sáðfrumna

Andleg veikindi: Skapbreytingar, tilfinning um að tilveran sé að fara úr böndunum, sýnir, tilfinning eða heyrnir sem ekki eru raunverulegar (ofsóknir), sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir, óstjórnleg hamingjutilfinning (geðmeð) og síðan gríðarleg depurð eða tilfinning um að vera einskis virði

Brjósthol: Mæði þegar legið er út af, alvarleg sýking í lungum, eins og lungnabólga, nístandi verkur fyrir brjósti sem versnar við öndun, verkur undir bringubeini sem getur leitt upp í háls eða axlir

Hjarta eða blóðrás: Hjartaáfall, önlunastopp, blóðtappi í hand- eða fótlegg, skert blóðflæði til hluta heilans (t.d. sundl, tvísýni eða mattleysi í báðum hliðum líkamans)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að fá tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Húð og hár: Alvarleg útbrot sem getur fylgt hiti, þreyta, þroti í andliti eða bólga í eitlum, fjölgun eosínfíkla (ákveðin tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru eða lungu (viðbrögð kölluð „lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)“), alvarleg viðbrögð í húð, m.a. blóðrunyndun eða flögnun húðar (viðbrögð sem nefnast Stevens-Johnson-heilkenni)

Nýru: skert vinnustarfsemi (gengur yfirleitt til baka þegar meðferð lýkur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninga eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta á einnig við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi samgildi í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Victrelis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymt í apóteki

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymt hjá sjúklingi

- Geymið í kæli (2°C – 8°C) fram að fyrningu.

EÐA

- Geymið utan kælis við 30°C eða lægri hita í hámark 3 mánuði fram að fyrningu. Eftir þann tíma skal farga lyfinu.

Geymið í upprunalegum þynnupakkningum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Victrelis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er boceprevir. Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af boceprevir.
- Önnur innihaldsefni eru natríumlárylsúlfat, örkristallaður sellulósi, laktósa í býrat, kroskarmellósanatríum, forgelatíneruð sterkja, magnesíumsterat, gult járnóxíð (E 172), rautt járnóxíð (E 172), títantvíoxíð (E 171), gelatín og shellac.

Lýsing á útliti Victrelis og pakkningastærðir

Hörðu hylkin eru með gulleita-brúna hettu með áprentuðu kennimerki „MSD“ með rauðu bleki og bolurinn er beinhvítur með áprentuðu „314“ með rauðu bleki.

Afrífanlegar þynnur sem innihalda 12 hörð hylki (3x4 hylki í hverju þynnuspjaldi).

Pakkningastærðir: askja með 84 hörðum hylkjum og fjölpakkning með 336 (4 pakkningar með 84) hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssetta.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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.: +420 233 010 111
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
dkmail@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 299 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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi