



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Victrelis® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 56 mg Lactosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Jede Kapsel hat ein gelblich-braunes, undurchsichtiges Kapseloberteil mit einem in roter Farbe aufgedruckten „MSD“-Logo und ein cremefarbenes, undurchsichtiges Kapselunterteil mit dem in roter Farbe aufgedruckten Code „314“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Victrelis sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben.

Dosierung

Victrelis muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden. Vor Behandlungsbeginn mit Victrelis ist die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) sowohl zu Peginterferon alfa als auch zu Ribavirin (PR) zu beachten.

Die empfohlene Dosierung von Victrelis beträgt 800 mg dreimal täglich (t.i.d.) oral zusammen mit Nahrung eingenommen (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss). Die maximale Tagesdosis von Victrelis beträgt 2.400 mg. Die Einnahme ohne Nahrung kann mit einem nachhaltigen Wirkungsverlust aufgrund nicht optimaler Plasmakonzentration verbunden sein.

Patienten ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

Die folgenden Dosierungsempfehlungen weichen für einige Untergruppen von den in Phase-III-Studien untersuchten Dosierungen ab (siehe Abschnitt 5.1).

Siehe Tabelle 1

Alle zirrhotischen Patienten und Null-Responder

- Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen: 4 Wochen Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa + Ribavirin + 44 Wochen 3-fach-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa + Ribavirin + Victrelis (beachten Sie für alle Patienten die Abbruchregeln in Tabelle 1).
 - Die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie nach den ersten 4 Wochen Kombinationstherapie sollte nicht weniger als 32 Wochen betragen. Aufgrund des zunehmenden Risikos für Nebenwirkungen unter Victrelis (insbesondere Anämie): Im Falle, dass der Patient die Behandlung nicht verträgt, sollte in Betracht gezogen werden, in den letzten 12 Wochen statt mit der 3-fach-Kombinationstherapie für 12 Wochen lediglich mit der Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin fortzufahren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Weitere Informationen zur Anwendung von Victrelis bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 1

Therapiedauer bei Durchführung einer response-gesteuerten Therapie (RGT) bei Patienten ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

| | BEWERTUNGEN* (HCV-RNA-Ergebnisse†) | | MASSNAHMEN |
|--|---------------------------------------|------------------------|--|
| | In Behandlungswoche 8 | In Behandlungswoche 24 | |
| Nicht vorbehandelte Patienten | Nicht nachweisbar | Nicht nachweisbar | Behandlungsdauer = 28 Wochen 1. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 2. Fortsetzung mit der 3-fach-Kombinationstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin [PR] + Victrelis) und Beendigung in Behandlungswoche 28 (BW 28). |
| | Nachweisbar | Nicht nachweisbar | Behandlungsdauer = 48 Wochen* 1. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 2. Fortsetzung mit der 3-fach-Kombinationstherapie (PR + Victrelis) und Beendigung in BW 36, anschließend 3. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin und Beendigung in BW 48. |
| Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben | Nicht nachweisbar | Nicht nachweisbar | Behandlungsdauer = 48 Wochen 1. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 2. Fortsetzung mit der 3-fach-Kombinationstherapie (PR + Victrelis) und Beendigung in BW 36, anschließend 3. Anwendung von Peginterferon alfa und Ribavirin und Beendigung in BW 48. |
| | Nachweisbar | Nicht nachweisbar | |

* Abbruchregeln

Wenn der Patient in BW 8 Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure(HCV-RNA)-Spiegel von 1000 IE/ml oder höher aufweist, ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden. Wenn der Patient in BW 12 HCV-RNA-Spiegel von 100 IE/ml oder höher aufweist, ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden.

Wenn bei dem Patienten in BW 24 HCV-RNA-Spiegel nachweisbar und gesichert sind, ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden.

† In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-2.0-Assays von Roche, mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

‡ Dieses Dosierungsschema wurde nur an bereits vorbehandelten late respondern untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Interferon

Bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Interferon (definiert als Abnahme des HCV-RNA-Spiegels um $< 1\text{-log}_{10}$ in BW 4) ist die Anwendung der Dreifachtherapie im Einzelfall abzuwägen, da die Wahrscheinlichkeit, mit der Dreifachtherapie ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) zu erreichen, bei diesen Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.1).

Vergessene Einnahme

Falls ein Patient eine Dosis vergisst und die Anwendung der nächsten Dosis in weniger als 2 Stunden vorgesehen ist, ist die vergessene Dosis wegzulassen.

Falls ein Patient eine Dosis vergisst und die Anwendung der nächsten Dosis in 2 oder mehr Stunden vorgesehen ist, ist die vergessene Dosis zusammen mit Nahrung einzunehmen und das übliche Dosierungsschema fortzuführen.

Dosisreduzierung

Eine Dosisreduzierung von Victrelis wird nicht empfohlen.

Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise mit Peginterferon alfa und/oder Ribavirin in Zusammenhang steht, ist die Dosis von Peginterferon alfa und/oder Ribavirin zu reduzieren. Weiterführende Informationen zur Dosisreduzierung und/oder zum Absetzen von Peginterferon alfa und/oder Ribavirin enthält die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu Peginterferon alfa bzw. Ribavirin. Victrelis darf nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin verabreicht werden.

Abbruchregeln

Eine Beendigung der Therapie wird bei allen Patienten empfohlen mit 1) HCV-RNA-Spiegeln von 1000 IE/ml oder höher in BW 8 oder 2) HCV-RNA-Spiegeln von 100 IE/ml oder höher in BW 12 oder 3) nachgewiesenen und gesicherten HCV-RNA-Spiegeln in BW 24.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung jeglichen Schweregrads ist keine Anpassung der Victrelis Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Victrelis Dosierung erforderlich. Victrelis wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Weitere Informationen zur Anwendung von Victrelis bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victrelis bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht bekannt. Es liegen hierzu keine Daten vor.

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu Victrelis wurden nicht genügend Patienten im Alter ab 65 Jahren eingeschlossen, um bestimmen zu können, ob diese Patienten ein anderes Ansprechen zeigen als jüngere Patienten.

Die übrigen klinischen Erfahrungen zeigten hinsichtlich des Ansprechens keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur Entnahme der Hartkapseln ist die Folie des Blisters abzuziehen. Victrelis ist oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss) einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Autoimmunhepatitis.
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepiridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Simvastatin, Lovastatin, Quetiapin, Alfuzosin, Silodosin und Ergotderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methyl-ergonovin) (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu Peginterferon alfa und Ribavirin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anämie

Unter der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist das Auftreten von Anämie in Behandlungswoche 4 beschrieben worden. Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa und Ribavirin ist, im Vergleich zur Standardtherapie, mit einem weiteren Abfall der Hämoglobin-Konzentration von etwa 1 g/dl in Behandlungswoche 8 assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit der Kombination aus Victrelis, Peginterferon alfa-2b und Ribavirin verglichen mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein war die mittlere Zeitdauer vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten eines Hämoglobinwertes von unter 10 g/dl ähnlich (71 Tage mit einem Schwankungsbereich von 15–337 Tagen bzw. 71 Tage mit einem Schwankungsbereich von 8–337 Tagen). Ein großes Blutbild (mit Differentialblutbild der Leukozyten) ist vor der Behandlung und in Behandlungswoche 2, 4, 8 und 12 zu erstellen. Zudem hat zu anderen Zeitpunkten entsprechend den klinischen Erfordernissen eine engmaschige Überwachung zu erfolgen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration $< 10\text{ g/dl}$ (oder $< 6,2\text{ mmol/l}$) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Dosisreduzierung von Ribavirin ist die bevorzugte Maßnahme zur Behandlung einer therapieinduzierten Anämie (siehe Abschnitt 5.1). Bitte die Angaben zur Dosisreduzierung und/oder zur Unterbrechung oder

zum Absetzen von Ribavirin in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin beachten. Ist ein dauerhaftes Absetzen von Ribavirin notwendig, dann müssen Peginterferon alfa und Victrelis ebenfalls abgesetzt werden. In einer Studie, die im Rahmen der Behandlung einer therapieinduzierten Anämie eine Ribavirin-Dosisreduzierung und die Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Mitteln vergleicht, war die Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Mitteln mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Neutropenie

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3–4 im Vergleich zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen ist in den Victrelis haltigen Studienarmen tendenziell höher als im Kontrollarm. Ein großes Blutbild (mit Differentialblutbild der Leukozyten) ist vor der Behandlung und in Behandlungswoche 2, 4, 8 und 12 zu erstellen. Zudem hat zu anderen Zeitpunkten entsprechend den klinischen Erfordernissen eine engmaschige Überwachung zu erfolgen. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl kann eine Dosisreduzierung von Peginterferon alfa oder einen Therapieabbruch erfordern. Ist ein dauerhaftes Absetzen von Peginterferon alfa notwendig, dann müssen Ribavirin und Victrelis ebenfalls abgesetzt werden. Eine umgehende Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Kombinierte Anwendung mit Peginterferon alfa-2a im Vergleich zu -alfa-2b:

Im Vergleich zur Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin war die Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin mit höheren Raten an Neutropenie (einschließlich Neutropenie des Grades 4) und höheren Infektionsraten verbunden.

Bitte die Angaben in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Peginterferon alfa beachten.

Panzytopenie

Es wurde über Fälle von Panzytopenie bei Patienten berichtet, die Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten. Ein großes Blutbild (mit Differentialblutbild der Leukozyten) ist vor der Behandlung und in Behandlungswoche 2, 4, 8 und 12 zu erstellen. Zudem hat zu anderen Zeitpunkten entsprechend den klinischen Erfordernissen eine engmaschige Überwachung zu erfolgen.

Überempfindlichkeit

Schwerwiegende akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem) wurden während der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa und Ribavirin beobachtet. Treten derartige Reaktionen auf, ist die Kombinationstherapie abzubreaken und umgehend eine geeignete medizinische Maßnahme einzuleiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin sind bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht worden.

Bitte die Angaben zu den Gegenanzeigen bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Peginterferon alfa beachten.

Hypalbuminämie und niedrige Thrombozytenzahlen sowie schwere Infektionen wurden bei Lebererkrankungen als prädispositive Faktoren für schwere Komplikationen identifiziert.

Nicht empfohlen wird Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten, die initial Thrombozytenwerte $< 100.000/\text{mm}^3$ und/oder Serumalbumin $< 35 \text{ g/l}$ und/oder Anzeichen einer Gerinnungsstörung (International Normalized Ratio [INR] $> 1,7$) aufweisen. Bei Therapiebeginn ist eine sehr engmaschige Überwachung im Hinblick auf Anzeichen von Infektionen und einer Verschlechterung der Leberfunktion erforderlich.

Drospirenon-haltige Arzneimittel

Bei Patientinnen, die Drospirenon-haltige Arzneimittel anwenden und bei denen Störungen vorliegen, die diese für eine Hyperkaliämie prädisponieren, oder bei Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung anderer Kontrazeptiva ist zu erwägen (siehe Abschnitt 4.5).

Monotherapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor

Basierend auf Ergebnissen aus klinischen Studien darf Victrelis nicht allein angewendet werden, da bei Anwendung ohne eine Anti-HCV-Kombinationstherapie eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine verstärkte Resistenzentwicklung besteht (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist unbekannt, welche Auswirkungen die Therapie mit Victrelis auf die Wirkung anschließend verabreichter HCV-Proteaseinhibitoren, einschließlich erneuter Behandlung mit Victrelis, hat.

Laboruntersuchungen

Siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu Peginterferon alfa und Ribavirin bezüglich

Empfehlungen zu Laboruntersuchungen einschließlich hämatologischen und biochemischen Untersuchungen (auch Leberfunktionstests) sowie Schwangerschaftstests zu Beginn, während und nach der Behandlung.

HCV-RNA-Spiegel sind in Behandlungswoche 8, 12 und 24 sowie zu anderen Zeitpunkten entsprechend den klinischen Erfordernissen zu überwachen.

Ein großes Blutbild (mit Differentialblutbild der Leukozyten) ist vor der Behandlung und in Behandlungswoche 2, 4, 8 und 12 zu erstellen. Zudem hat zu anderen Zeitpunkten entsprechend den klinischen Erfordernissen eine engmaschige Überwachung zu erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit HIV-Co-Infektion

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurde bei insgesamt 98 Patienten (64 im Victrelis Arm) untersucht, die mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und HCV Genotyp 1 co-infiziert waren und die noch keine Vorbehandlung der chronischen HCV-Infektion erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Bezüglich Daten zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit antiretroviralen Wirkstoffen siehe Abschnitt 4.5.

Anwendung bei Patienten mit HBV-Co-Infektion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei mit Hepatitis B (HBV) und HCV co-infizierten Patienten nicht untersucht worden.

Anwendung bei Patienten mit einem Organtransplantat

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei Empfängern von Leber- oder anderen Organtransplantaten nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen als Genotyp 1

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei anderen Genotypen als Genotyp 1 wurden nicht untersucht.

Anwendung bei Patienten, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor nicht angesprochen haben

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei Patienten, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit Victrelis oder anderen HCV-Proteaseinhibitoren nicht angesprochen haben, nicht untersucht worden.

Starke CYP3A4-Induktoren

Die zeitgleiche Anwendung von Victrelis mit starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Alpha-1-Adrenorezeptorantagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Alfuzosin und Silodosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Doxazosin und Tamsulosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei Patienten mit seltenen erblichen Störungen

Victrelis enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Proarrhythmische Wirkungen

Die verfügbaren Daten (siehe Abschnitt 5.3) raten zur Vorsicht bei Patienten mit dem Risiko für eine QT-Verlängerung (erblich bedingtes langes QT-Syndrom, Hypokaliämie).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Victrelis ist ein starker CYP3A4/5-Inhibitor. Bei Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A4/5 verstoffwechselt werden, kann es bei gleichzeitiger Anwendung mit Victrelis zu einer erhöhten Exposition kommen, wodurch die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Arzneimittel möglicherweise verstärkt bzw. verlängert werden (siehe Tabelle 2). Victrelis hemmt oder induziert nicht die anderen Enzyme von CYP450.

Tabelle 2

Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Wechselwirkung (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt) | Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung |
|---|---|--|
| ANALGETIKA | | |
| Narkotische Analgetika/Opioid-Abhängigkeit | | |
| Buprenorphin/Naloxon* (Buprenorphin/Naloxon 8/2 – 24/6 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Buprenorphin AUC \uparrow 19 % Buprenorphin C_{max} \uparrow 18 % Buprenorphin C_{min} \uparrow 31 % Naloxon AUC \uparrow 33 % Naloxon C_{max} \uparrow 9 % (CYP3A-Hemmung) | Eine Dosisanpassung von Buprenorphin/Naloxon oder Victrelis wird nicht empfohlen. Patienten sind auf Anzeichen einer Opiat-Toxizität in Verbindung mit Buprenorphin hin zu überwachen. |

Fortsetzung auf Seite 4

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Wechselwirkung (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt) | Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung |
|--|--|--|
| Methadon* (Methadon 20–150 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | <i>R</i> -Methadon AUC ↓ 15 % <i>R</i> -Methadon C_{max} ↓ 10 % <i>R</i> -Methadon C_{min} ↓ 19 % <i>S</i> -Methadon AUC ↓ 22 % <i>S</i> -Methadon C_{max} ↓ 17 % <i>S</i> -Methadon C_{min} ↓ 26 % | Bei einzelnen Patienten kann möglicherweise eine zusätzliche Titration ihrer Methadon-Dosierung notwendig sein, wenn mit Victrelis begonnen wird oder Victrelis abgesetzt wird, um die klinische Wirkung von Methadon sicherzustellen. |
| ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Digoxin* (0,25 mg Digoxin als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Digoxin AUC ↑ 19 % Digoxin C_{max} ↑ 18 % (Auswirkung auf den P-gp-Transport im Darm) | Eine Dosisanpassung von Digoxin oder Victrelis wird nicht empfohlen. Patienten, die Digoxin erhalten, sind angemessen zu überwachen. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Escitalopram* (Escitalopram 10 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 9 % Boceprevir C_{max} ↑ 2 % Escitalopram AUC ↓ 21 % Escitalopram C_{max} ↓ 19 % | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Victrelis war die Plasmakonzentration von Escitalopram geringfügig reduziert. Eine Dosisanpassung von Escitalopram wird nicht grundsätzlich empfohlen, jedoch kann abhängig vom klinischen Ansprechen eine Dosisanpassung notwendig werden. |
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antimykotika | | |
| Ketoconazol* (Ketoconazol 400 mg zweimal täglich + Victrelis 400 mg als Einzeldosis) | Boceprevir AUC ↑ 131 % Boceprevir C_{max} ↑ 41 % Boceprevir C_{min} nicht zutreffend (CYP3A-Hemmung und/oder P-gp-Hemmung) | Vorsicht bei der Kombination von Boceprevir mit Ketoconazol oder Azol-Antimykotika (Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol). |
| Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol | Nicht untersucht | |
| Antiretrovirale Wirkstoffe | | |
| HIV-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) | | |
| Tenofovir* (Tenofovir 300 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↑ 8 %** Boceprevir C_{max} ↑ 5 % Boceprevir C_{min} ↑ 8 % Tenofovir AUC ↑ 5 % Tenofovir C_{max} ↑ 32 % | Eine Dosisanpassung bei Victrelis oder Tenofovir ist nicht erforderlich. |
| HIV-Nichtnukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) | | |
| Efavirenz* (Efavirenz 600 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 19 %** Boceprevir C_{max} ↓ 8 % Boceprevir C_{min} ↓ 44 % Efavirenz AUC ↑ 20 % Efavirenz C_{max} ↑ 11 % (CYP3A-Induktion – Auswirkung auf Boceprevir) | Die Plasmatalepiegel von Victrelis waren bei Anwendung mit Efavirenz reduziert. Die klinische Auswirkung dieser beobachteten Reduzierung der Victrelis Talspiegel wurde nicht direkt bewertet. |
| Etravirin* (Etravirin 200 mg alle 12 Stunden + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↑ 10 % Boceprevir C_{max} ↑ 10 % Boceprevir C_{min} ↓ 12 % Etravirin AUC ↓ 23 % Etravirin C_{max} ↓ 24 % Etravirin C_{min} ↓ 29 % | Die klinische Bedeutung der Reduzierung der pharmakokinetischen Parameter von Etravirin und Boceprevir- C_{min} im Rahmen der Kombinationstherapie mit HIV-antiretroviralen Arzneimitteln, die auch einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etravirin und/oder Boceprevir haben, wurde nicht direkt bewertet. Eine erhöhte klinische und labor diagnostische Überwachung auf HIV- und HCV-Suppression wird daher empfohlen. |
| Rilpivirin* (Rilpivirin 25 mg alle 24 Stunden + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 6 %** Boceprevir C_{max} ↓ 2 % Boceprevir C_{8h} ↑ 4 % Rilpivirin AUC ↑ 39 % Rilpivirin C_{max} ↑ 15 % Rilpivirin C_{min} ↑ 51 % (CYP3A-Hemmung – Auswirkung auf Rilpivirin) | Eine Dosisanpassung bei Victrelis oder Rilpivirin wird nicht empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 5



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Wechselwirkung (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt) | Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung |
|---|--|---|
| HIV-Proteaseinhibitor (PI) | | |
| Atazanavir/Ritonavir* (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | 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 % | Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Boceprevir führte zu einer geringeren Atazanavir-Plasmakonzentration, die mit einer verminderten Wirksamkeit und einem Verlust der HI-Virus-suppression verbunden sein kann. Falls die gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, könnte diese im Rahmen einer Einzelfallbewertung bei Patienten in Betracht gezogen werden, die eine supprimierte HIV-Viruslast aufweisen und bei denen kein Verdacht auf eine Resistenz des HIV-Stammes gegenüber dem HIV-Therapieregime besteht. In diesem Fall ist eine vermehrte klinische Kontrolle und Überwachung der Laborparameter erforderlich. |
| Darunavir/Ritonavir* (Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | 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 % | Es wird nicht empfohlen, Darunavir/Ritonavir und Victrelis gleichzeitig anzuwenden. |
| Lopinavir/Ritonavir* (Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | 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 % | Es wird nicht empfohlen, Lopinavir/Ritonavir und Victrelis gleichzeitig anzuwenden. |
| Ritonavir* (Ritonavir 100 mg täglich + Victrelis 400 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 19 % Boceprevir C _{max} ↓ 27 % Boceprevir C _{min} ↑ 4 % (CYP3A-Hemmung) | Wird Boceprevir zusammen mit Ritonavir allein angewendet, nimmt die Boceprevir-Konzentration ab. |
| Integrase-Inhibitor | | |
| Raltegravir* (Raltegravir 400 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) (Raltegravir 400 mg alle 12 Stunden + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Raltegravir AUC ↑ 4 %*** Raltegravir C _{max} ↑ 11 % Raltegravir C _{12h} ↓ 25 % Boceprevir AUC ↓ 2 % Boceprevir C _{max} ↓ 4 % Boceprevir C _{8h} ↓ 26 % | Eine Dosisanpassung für Victrelis und Raltegravir ist nicht notwendig. Da die klinische Bedeutung der Abnahme der Boceprevir-C _{8h} nicht bekannt ist, wird eine erhöhte klinische und labordiagnostische Überwachung hinsichtlich HCV-Suppression empfohlen. |
| CCR5-Rezeptor-Antagonisten | | |
| Maraviroc* (Maraviroc 150 mg zweimal täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Maraviroc AUC _{12h} ↑ 202 % Maraviroc C _{max} ↑ 233 % Maraviroc C _{12h} ↑ 178 % (CYP3A-Hemmung – Wirkung auf Maraviroc) | Die Boceprevir-Konzentrationen werden wahrscheinlich nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc beeinflusst (bedingt durch den Eliminationsweg von Boceprevir). Maraviroc 150 mg zweimal täglich bei Anwendung zusammen mit Boceprevir. |
| ANTIPSYCHOTIKA | | |
| Quetiapin | Nicht untersucht (CYP3A-Hemmung – Auswirkung auf Quetiapin) | Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Quetiapin kann die Plasmakonzentration von Quetiapin erhöhen, was zu Quetiapin-assoziiierter Toxizität, einschließlich Koma, führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit Victrelis ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| CALCIUMKANALBLOCKER | | |
| Calciumkanalblocker wie z. B. Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil | Nicht untersucht (CYP3A-Hemmung) | Die Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker können ansteigen, wenn sie zusammen mit Victrelis angewendet werden. Vorsicht ist angebracht und eine klinische Überwachung des Patienten wird empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 6

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Wechselwirkung (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt) | Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung |
|---|---|---|
| CORTICOSTEROIDE | | |
| Prednison* (Prednison 40 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Prednison AUC ↑ 22 % Prednison C _{max} ↓ 1 % Prednisolon AUC ↑ 37 % Prednisolon C _{max} ↑ 16 % | Eine Dosisanpassung bei der gleichzeitigen Anwendung mit Victrelis ist nicht notwendig. Patienten, die Prednison und Victrelis erhalten, sind angemessen zu überwachen. |
| HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER | | |
| Atorvastatin* (Atorvastatin 40 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 5 % Boceprevir C _{max} ↑ 4 % Atorvastatin AUC ↑ 130 % Atorvastatin C _{max} ↑ 166 % (CYP3A- und OATPB1-Hemmung) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Victrelis war die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöht. Ist eine gleichzeitige Anwendung notwendig, sollte in Betracht gezogen werden, mit der niedrigst möglichen Dosis von Atorvastatin zu beginnen, wobei unter Kontrolle der Nebenwirkungen dann bis zum gewünschten klinischen Effekt auftitriert werden soll, ohne jedoch eine tägliche Dosis von 20 mg zu überschreiten. Bei Patienten, die derzeit bereits Atorvastatin einnehmen, darf während der gleichzeitigen Anwendung von Victrelis eine tägliche Dosis von 20 mg Atorvastatin nicht überschritten werden. |
| Pravastatin* (Pravastatin 40 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 6 % Boceprevir C _{max} ↓ 7 % Pravastatin AUC ↑ 63 % Pravastatin C _{max} ↑ 49 % (OATPB1-Hemmung) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Victrelis war die Plasmakonzentration von Pravastatin erhöht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Victrelis kann die Behandlung mit Pravastatin in der empfohlenen Dosis begonnen werden. Eine engmaschige klinische Überwachung ist zu gewährleisten. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Cyclosporin* (Cyclosporin 100 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg als Einzeldosis) (Cyclosporin 100 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich als Mehrfachdosis) | Boceprevir AUC ↑ 16 % Boceprevir C _{max} ↑ 8 % Cyclosporin AUC ↑ 168 % Cyclosporin C _{max} ↑ 101 % (CYP3A-Hemmung – Auswirkung auf Cyclosporin) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Victrelis ist mit einer notwendigen Dosisanpassung von Cyclosporin zu rechnen. Die Anwendung muss mit einer engmaschigen Überwachung der Cyclosporin-Blutspiegel, häufigen Nierenfunktionstests und einer Überwachung hinsichtlich Cyclosporin-assoziierten Nebenwirkungen erfolgen. |
| Tacrolimus* (Tacrolimus 0,5 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg als Einzeldosis) (Tacrolimus 0,5 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich als Mehrfachdosis) | Boceprevir AUC ↔ Boceprevir C _{max} ↓ 3 % Tacrolimus AUC ↑ 1.610 % Tacrolimus C _{max} ↑ 890 % (CYP3A-Hemmung – Auswirkung auf Tacrolimus) | Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Tacrolimus erfordert eine erhebliche Dosisreduzierung und Verlängerung des Dosierungsintervalls von Tacrolimus. Die Anwendung muss mit einer engmaschigen Überwachung der Tacrolimus-Blutspiegel, häufigen Nierenfunktionstests und einer Überwachung hinsichtlich Tacrolimus-assoziierten Nebenwirkungen erfolgen. |
| Sirolimus* (Sirolimus 2 mg als Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 5 % Boceprevir C _{max} ↓ 6 % Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712 % Sirolimus C _{max} ↑ 384 % (CYP3A-Hemmung – Auswirkung auf Sirolimus) | Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Sirolimus erfordert eine erhebliche Dosisreduzierung und Verlängerung des Dosierungsintervalls von Sirolimus. Die Anwendung muss unter engmaschiger Überwachung der Sirolimus-Blutspiegel, häufigen Nierenfunktionstests und Überwachung hinsichtlich Sirolimus-assoziierten Nebenwirkungen erfolgen. |
| ORALE ANTIKOAGULANTIEN | | |
| Dabigatran | Wechselwirkungen nicht untersucht (Wirkung auf den P-gp-Transport im Darm) | Eine Dosisanpassung von Dabigatran wird nicht empfohlen. Patienten, die Dabigatran erhalten, sind angemessen zu überwachen. |
| ORALE KONTRAZEPTIVA | | |
| Drospirenon/Ethinylestradiol* (Drospirenon 3 mg täglich + Ethinylestradiol 0,02 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Drospirenon AUC ↑ 99 % Drospirenon C _{max} ↑ 57 % Ethinylestradiol AUC ↓ 24 % Ethinylestradiol C _{max} ↔ (Drospirenon: Hemmung von CYP3A) | Mit Vorsicht bei Patienten anwenden mit Störungen, die sie für eine Hyperkaliämie prädisponieren, sowie bei Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung anderer Kontrazeptiva ist für diese Patienten zu erwägen. |

Fortsetzung auf Seite 7



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach Therapiegebiet | Wechselwirkung (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt) | Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung |
|--|--|--|
| Norethindron†/Ethinylestradiol: (Norethindron 1 mg täglich + Ethinylestradiol 0,035 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Norethindron AUC ↓ 4 % Norethindron C _{max} ↓ 17 % Ethinylestradiol AUC ↓ 26 % Ethinylestradiol C _{max} ↓ 21 % | Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit einem oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol und mindestens 1 mg Norethindron enthält, verändert wahrscheinlich die kontrazeptive Wirkung nicht. Tatsächlich zeigten die Serumspiegel von Progesteron, von luteinisierendem Hormon (LH) und von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH), dass die Ovulation während der gleichzeitigen Anwendung von Norethindron 1 mg/Ethinylestradiol 0,035 mg mit Victrelis unterdrückt wurde (siehe Abschnitt 4.6). Die ovulationsunterdrückende Aktivität oraler Kontrazeptiva, die geringere Dosen an Norethindron/Ethinylestradiol und anderen Formen hormonaler Kontrazeptiva enthalten, wurde während der gleichzeitigen Anwendung mit Victrelis nicht untersucht. Patienten, die Östrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sind klinisch im Hinblick auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen. |
| PROTONENPUMPENHEMMER | | |
| Omeprazol* (Omeprazol 40 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich) | Boceprevir AUC ↓ 8 %** Boceprevir C _{max} ↓ 6 % Boceprevir C _{min} ↑ 17 % Omeprazol AUC ↑ 6 %** Omeprazol C _{max} ↑ 3 % Omeprazol C _{8h} ↑ 12 % | Eine Dosisanpassung von Omeprazol oder Victrelis wird nicht empfohlen. |
| SEDATIVA | | |
| Midazolam* (orale Anwendung) (4 mg als orale Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) Triazolam (orale Anwendung) | Midazolam AUC ↑ 430 % Midazolam C _{max} ↑ 177 % (Hemmung von CYP3A) Wechselwirkung nicht untersucht (CYP3A-Hemmung) | Die gleichzeitige orale Anwendung von Midazolam und Triazolam mit Victrelis ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Alprazolam, Midazolam, Triazolam (intravenöse Anwendung) | Wechselwirkung nicht untersucht (Hemmung von CYP3A) | Bei gleichzeitiger Anwendung von Victrelis mit intravenösen Benzodiazepinen (Alprazolam, Midazolam, Triazolam) ist eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich des Auftretens einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung durchzuführen. Eine Anpassung der Benzodiazepin-Dosis ist zu erwägen. |

** 0–8 Stunden

*** 0–12 Stunden

† Auch als Norethisteron bekannt.

Für Boceprevir wurde *in vitro* gezeigt, dass es ein Substrat für p-Glycoprotein (P-gp) und Brustkrebs-resistentes Protein (BCRP) ist. Inhibitoren dieser Transportsysteme könnten möglicherweise die Boceprevir-Konzentration erhöhen; die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkungen ist nicht bekannt. Eine klinische Wechselwirkungsstudie mit Digoxin zeigte, dass Boceprevir *in vivo* ein schwacher P-gp-Inhibitor ist, der den Digoxin-Spiegel um 19 % erhöht. Ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Substraten des P-gp-Efflux-Transporters, wie z. B. Digoxin oder Dabigatran, sollte bedacht werden (siehe Tabelle 2).

Victrelis wird teilweise durch CYP3A4/5 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Arzneimitteln, die CYP3A4/5 induzieren oder hemmen, könnte die Exposition gegenüber Victrelis erhöhen oder vermindern (siehe Abschnitt 4.4).

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei

gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP-3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepiridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, Simvastatin, Lovastatin, Quetiapin, Alfuzosin, Silodosin und Ergotderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin) (siehe Abschnitt 4.3).

Boceprevir wird hauptsächlich durch die Aldo-Keto-Reduktase (AKR) metabolisiert. In Wechselwirkungsstudien mit Arzneimitteln, die mit den AKR-Inhibitoren Diflunisal und Ibuprofen durchgeführt wurden, stieg die Boceprevir-Verfügbarkeit nicht auf ein klinisch relevantes Ausmaß an. Victrelis kann mit AKR-Inhibitoren zusammen angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Rifampicin oder Antikonvulsiva (wie Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) kann signifikant den Plasmaspiegel von Victrelis senken. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Kombination von Boceprevir mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Durch die gleichzeitige Anwendung von Victrelis mit Doxazosin oder Tamsulosin können die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel ansteigen. Die Kombination von Boceprevir mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Mit Vorsicht sind Arzneimittel (wie Amiodaron, Chinidin, Methadon, Pentamidin und einige Neuroleptika) anzuwenden, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist.

Tabelle 2 enthält Dosierungsempfehlungen aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen mit Victrelis. Diese Empfehlungen basieren entweder auf Arzneimittelwechselwirkungen-

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



studien (markiert mit *) oder auf prognostizierten Wechselwirkungen, die sich aus dem erwarteten Ausmaß an Wechselwirkungen und dem Potential für schwerwiegende Nebenwirkungen oder dem Wirksamkeitsverlust ergeben.

Die prozentualen Änderungen und die Pfeile (↑ = Anstieg, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Änderung) dienen dazu, das Ausmaß und die Richtung der Abweichung als mittlere Verhältnisschätzung für jeden pharmakokinetischen Parameter anzuzeigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Victrelis in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Auswirkungen auf die fetale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Victrelis bei schwangeren Frauen vor.

Mit besonderer Sorgfalt ist aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa und Ribavirin darauf zu achten, dass eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder Frauen von männlichen Patienten vermieden wird. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie bis zu 4 Monate nach Beendigung der Therapie anwenden. Männliche Patienten oder deren Partnerinnen müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie bis zu 7 Monate nach Beendigung der Therapie anwenden.

Weiterführende Informationen siehe „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin bzw. Peginterferon alfa.

Stillzeit

Boceprevir/Metaboliten gehen bei der Ratte in die Milch über (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Boceprevir in die menschliche Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss die Entscheidung getroffen werden, das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Victrelis zu unterbrechen bzw. auf sie zu verzichten. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Victrelis auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Auswirkungen auf Fertilität und Sertoli-Zellen wurden bei Ratten, nicht jedoch bei Mäusen und Affen beobachtet. Klinische Daten (Samenanalysen und Inhibin B-Spiegel [ein Glykoprotein, das durch Sertoli-Zellen produziert und als Surrogat-Marker für die Hodenfunktion verwendet wird]) ergaben keinen Hinweis auf eine veränderte Hodenfunktion. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten an Ratten zeigten, dass Boce-

previr/Metaboliten Auswirkungen auf die Fertilität zeigten, die jedoch bei Weibchen reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann möglicherweise bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass über Ermüdung, Schwindel, Synkopen, Blutdruckschwankungen und verschwommenes Sehen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin wurde bei ca. 1.500 Patienten bestimmt und basiert auf den kombinierten Daten zur Unbedenklichkeit aus zwei klinischen Studien: eine mit nicht vorbehandelten Patienten sowie eine mit Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren Ermüdung, Anämie (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Kopfschmerz und Dysgeusie.

Der häufigste Grund für eine Dosisreduzierung war Anämie, die bei Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin häufiger auftrat als bei Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse geordnet aufgelistet (siehe Tabelle 3). Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen gemäß der folgenden Einteilung nach Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anämie (siehe Abschnitt 4.4)

Eine Anämie wurde bei 49 % der Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin beschrieben, im Vergleich zu 29 % der Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin. Die Anwendung von Victrelis ging mit einer zusätzlichen Verringerung der Hämoglobinkonzentration um ca. 1 g/dl einher (siehe Abschnitt 4.4). Die mittlere Abnahme der Hämoglobinwerte gegenüber den Ausgangswerten war bei vorbehandelten Patienten höher als bei Patienten ohne voran-

Tabelle 3

Nebenwirkungen, über die im Rahmen klinischer Studien unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin berichtet wurde[†] und [‡]

| Systemorganklasse | Nebenwirkungen |
|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Häufig: | Bronchitis*, Entzündung von Haut- und Bindegewebe*, Herpes simplex, Influenza, orale Pilzinfektion, Sinusitis |
| Gelegentlich: | Gastroenteritis*, Pneumonie*, Staphylokokkeninfektion*, Candidose, Ohrinfektion, Pilzinfektion der Haut, Nasopharyngitis, Onychomykose, Pharyngitis, Atemwegsinfektion, Rhinitis, Hautinfektion, Harnwegsinfektion |
| Selten: | Epiglottitis*, Otitis media, Sepsis |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | |
| Selten: | Schilddrüsenneoplasie (Knötchen) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Sehr häufig: | Anämie*, Neutropenie* |
| Häufig: | Leukopenie*, Thrombozytopenie*, Panzytopenie, Agranulozytose |
| Gelegentlich: | Hämorrhagische Diathese, Lymphadenopathie, Lymphopenie |
| Selten: | Hämolyse |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Selten: | Sarkoidose*, nicht akute Porphyrrie |
| Endokrine Erkrankungen | |
| Häufig: | Struma, Hypothyreose |
| Gelegentlich: | Hyperthyreose |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Sehr häufig: | Verminderter Appetit* |
| Häufig: | Dehydratation*, Hyperglykämie*, Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie |
| Gelegentlich: | Hypokaliämie*, Appetitstörung, Diabetes mellitus, Gicht, Hyperkalzämie |

Fortsetzung auf Seite 9



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 3

| System- organklasse | Nebenwirkungen |
|---|--|
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Sehr häufig: | Angst*, Depression*, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit |
| Häufig: | Affektlabilität, Agitiertheit, Libidostörung, Stimmungsänderung, Schlafstörung |
| Gelegentlich: | Aggression*, Tötungsgedanken*, Panikattacke*, Paranoia*, Substanzmissbrauch*, Suizidgedanken*, Verhaltensstörung, Wut, Apathie, Verwirrtheit, Veränderung des Gemütszustandes, Ruhelosigkeit |
| Selten: | Bipolare Störung*, Selbstmord*, Suizidversuch*, akustische Halluzinationen, visuelle Halluzinationen, psychiatrische Dekompensation |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig: | Schwindel*, Kopfschmerz* |
| Häufig: | Hypästhesie*, Parästhesie*, Synkope*, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, Migräne, Parosmie, Tremor, Drehschwindel |
| Gelegentlich: | Periphere Neuropathie*, kognitive Störung, Hyperästhesie, Lethargie, Bewusstseinsverlust, geistige Beeinträchtigung, Neuralgie, Präsynkope |
| Selten: | Zerebrale Ischämie*, Enzephalopathie |
| Augenerkrankungen | |
| Häufig: | Trockenes Auge, Retina-Exsudate, verschwommenes Sehen, Sehstörung |
| Gelegentlich: | Retinale Ischämie*, Retinopathie*, abnormes Gefühl im Auge, Bindehautblutung, Konjunktivitis, Augenschmerz, Augenjucken, Augenschwellung, Augenlidödem, verstärkter Tränenfluss, Hyperämie des Auges, Photophobie |
| Selten: | Papillenödem |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Häufig: | Tinnitus |
| Gelegentlich: | Taubheit*, Ohrbeschwerden, Hörstörung |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig: | Palpitation |
| Gelegentlich: | Tachykardie*, Arrhythmie, Herz-Kreislauf-Erkrankung |
| Selten: | Akuter Myokardinfarkt*, Vorhofflimmern*, koronare Herzkrankheit*, Perikarditis*, Perikarderguss |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig: | Hypotonie*, Hypertonie |
| Gelegentlich: | Tiefe Venenthrombose*, Flush, Blässe, peripheres Kältegefühl |
| Selten: | Venenthrombose |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Sehr häufig: | Husten*, Dyspnoe* |
| Häufig: | Epistaxis, verstopfte Nase, oropharyngeale Schmerzen, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, keuchende Atmung |
| Gelegentlich: | Pleuritische Schmerzen*, Lungenembolie*, Rachentrockenheit, Dysphonie, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, oropharyngeale Blasenbildung |
| Selten: | Pleurafibrose*, Orthopnoe, Ateminsuffizienz |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig: | Diarrhö*, Übelkeit*, Erbrechen*, Mundtrockenheit, Dysgeusie |
| Häufig: | Abdominalschmerzen*, Schmerzen im oberen Abdomen*, Obstipation*, gastroösophagealer Reflux*, Hämorrhoiden*, abdominale Beschwerden, Blähbauch, anorektale Beschwerden, aphthöse Stomatitis, Cheilitis, Dyspepsie, Flatulenz, Glossodynie, Mundulzeration, Schmerzen im Mundbereich, Stomatitis, Zahnerkrankung |
| Gelegentlich: | Schmerzen im unteren Abdomen*, Gastritis*, Pankreatitis*, Pruritus im Analbereich, Colitis, Dysphagie, verfärbter Stuhl, häufiger Stuhlgang, Zahnfleischbluten, Schmerzen am Zahnfleisch, Gingivitis, Glossitis, Trockenheit der Lippen, Odynophagie, Proktalgie, rektale Blutung, Speichelhyperssekretion, empfindliche Zähne, Verfärbung der Zunge, Ulzeration der Zunge |
| Selten: | Pankreasinsuffizienz |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Gelegentlich: | Hyperbilirubinämie |
| Selten: | Cholezystitis* |

gegangene Behandlung. Dosisanpassungen aufgrund einer Anämie/hämolytischen Anämie erfolgten bei den Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin doppelt so häufig (26 %) wie bei den Patienten unter der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (13 %). In klinischen Studien betrug der Anteil an Patienten, die Erythropoetin zur Therapie der Anämie erhielten, 43 % (667/1.548) der Patienten in dem Victrelis haltigen Studienarm im Vergleich zu 24 % (131/547) der Patienten, die Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein erhielten. Die Mehrzahl der Patienten mit Anämie erhielt Erythropoetin, wenn die Hämoglobin-Spiegel ≤ 10 g/dl (oder 6,2 mmol/l) waren. Der Anteil an Patienten, die eine Transfusion zur Behandlung der Anämie erhielten, betrug 3 % in den Victrelis haltigen Studienarmen im Vergleich zu < 1 % der Patienten, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Neutrophile Granulozyten (siehe Abschnitt 4.4)

Der Anteil an Patienten mit einer Verringerung der Neutrophilenzahl war in den Victrelis haltigen Studienarmen höher als bei Patienten, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Neutropenie der Grade 3–4 (neutrophile Granulozyten $< 0,75 \times 10^9/l$) war bei mit Boceprevir behandelten Patienten (29 %) höher als bei den Placebo-behandelten Patienten (17 %), jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin. 7 % der Patienten, die die Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, hatten Werte an neutrophilen Granulozyten von $< 0,5 \times 10^9/l$ (Neutropenie des Grades 4) im Vergleich zu 4 % der Patienten, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Zur kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2a siehe gesonderten Absatz in Abschnitt 4.4.

Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen nahmen bei Patienten in den Victrelis haltigen Studienarmen (3 %) im Vergleich zu denen, die nur Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (1 %) erhielten, ab. In beiden Studienarmen hatten Patienten mit Zirrhose ein höheres Risiko, eine Thrombozytopenie der Grade 3–4 zu entwickeln als Patienten ohne Zirrhose.

Andere Laboruntersuchungen

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin ging insgesamt mit einer höheren Häufigkeit von erhöhten Harnsäure-, Triglyzerid- und Cholesterinwerten einher im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin.

Patienten mit HIV-Co-Infektion

Das Sicherheitsprofil von Victrelis bei HCV/HIV-1 co-infizierten Patienten (n = 64) war insgesamt dem Sicherheitsprofil bei mono-infizierten HCV-Patienten ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine konti-

Fortsetzung auf Seite 10

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 3

| System- organklasse | Nebenwirkungen |
|---|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Sehr häufig: | Alopezie, Hauttrockenheit, Pruritus, Ausschlag |
| Häufig: | Dermatitis, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, peripheres Ödem, Psoriasis, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, Hautläsion |
| Gelegentlich: | Lichtempfindlichkeitsreaktion, Ulzera der Haut, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4) |
| Nicht bekannt: | Angioödem (siehe Abschnitt 4.4), arzneimittelbedingtes Exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Sehr häufig: | Arthralgie, Myalgie |
| Häufig: | Rückenschmerz*, Gliederschmerz*, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nackenschmerz |
| Gelegentlich: | Muskel-/Knochenschmerz im Brustbereich*, Arthritis, Knochenschmerz, Gelenkschwellung, Muskel-/Knochenschmerz |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Häufig: | Pollakisurie |
| Gelegentlich: | Dysurie, Nykturie |
| Nicht bekannt: | Nierenfunktionsbeeinträchtigung |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Häufig: | Erektile Dysfunktion |
| Gelegentlich: | Amenorrhö, Menorrhagie, Metrorrhagie |
| Selten: | Aspermie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig: | Asthenie*, Schüttelfrost, Ermüdung*, Pyrexie*, grippeartige Erkrankung |
| Häufig: | Beschwerden im Brustbereich*, Schmerzen im Brustbereich*, Unwohlsein*, gefühlte Veränderung der Körpertemperatur, Schleimhauttrockenheit, Schmerz |
| Gelegentlich: | Krankheitsgefühl, gestörte Heilung, nichtkardiale Schmerzen im Brustbereich |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig: | Gewichtsverlust |
| Gelegentlich: | Herzgeräusche, erhöhte Herzfrequenz |
| Nicht bekannt: | Verminderte glomeruläre Filtrationsrate |

* Einschließlich Nebenwirkungen, die nach Einschätzung vom Prüfarzt bei Patienten in klinischen Studien schwerwiegend sein können.

† Da Victrelis zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin verordnet wird, ist auch die jeweilige „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Peginterferon alfa bzw. Ribavirin zu beachten.

‡ Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nicht erfasst, da Victrelis oral verabreicht wird.

nuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Tagesdosen von 3.600 mg wurden über 5 Tage von gesunden Freiwilligen eingenommen, ohne dass unerwünschte symptomatische Wirkungen auftraten.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung mit Victrelis. Zur Behandlung einer Überdosierung mit Victrelis sind allgemeine unterstützende Maßnahmen einzuleiten, einschließlich einer Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE12

Wirkmechanismus

Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-Protease. Boceprevir bindet kovalent, jedoch reversibel, über eine funktionelle (α -)Ketoamid-Gruppe an die Seringruppe (Ser139) im aktiven Zentrum der NS3-Protease und hemmt so die Virusreplikation in HCV-infizierten Wirtszellen.

Antivirale Aktivität in Zellkultur

Die antivirale Aktivität von Boceprevir wurde mittels eines biochemischen Assays für langsam bindende Inhibitoren der NS3-Protease und mittels des Genotyp 1a- und 1b-HCV-Replikon-Systems evaluiert. Die IC_{50} - und IC_{90} -Werte von Boceprevir betrugen gegenüber anderen Genotyp 1b-Replikons

200 bis 600 nmol bzw. 400 bis 900 nmol in einem 72-stündigen Zellkulturtest. Bezüglich der Behandlungsdauer scheint es sich bei der Abnahme der Replikon-RNA um einen Prozess erster Ordnung zu handeln. Die 72-stündige Behandlung bei IC_{90} führte zu einer Abnahme der Replikon-RNA um 1 \log_{10} -Stufe. Eine längere Exposition führte zu einer Abnahme der RNA-Spiegel um 2 \log -Stufen bis Tag 15. In einem Genotyp 1a-Replikon betrugen die IC_{50} - und IC_{90} -Werte von Boceprevir 900 nmol bzw. 1.400 nmol.

Im Rahmen der Untersuchung verschiedener Kombinationen von Boceprevir und Interferon alfa-2b, die eine 90%ige Suppression der Replikon-RNA bewirkten, zeigte sich ein additiver Effekt; es ergaben sich keine Hinweise auf synergistische oder antagonistische Wirkungen.

Resistenz

Die Aktivität von Boceprevir gegen HCV-Genotyp-1a-Replikons war durch die folgenden Aminosäure-Substitutionen in der NS3-Protease-Domäne reduziert (2- bis 6-fach): V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K und V158I. Eine mehr als 10-fach höhere Reduktion der Boceprevir-Empfindlichkeit (Suszeptibilität) wurde durch die Aminosäure-Substitution R155T und A156S erreicht. Eine einzelne Substitution durch V55I und D168N reduzierte die Boceprevir-Empfindlichkeit nicht. Die folgenden doppelten Aminosäure-Substitutionen führten zu einer mehr als 10-fach reduzierten Boceprevir-Empfindlichkeit: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N und V36M+R155K.

Die Aktivität von Boceprevir gegen HCV-Genotyp-1b-Replikons war durch die folgenden Aminosäure-Substitutionen in der NS3-Protease-Domäne reduziert (2- bis 8-fach): V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M und M175L. Eine mehr als 10-fach höhere Reduktion der Boceprevir-Empfindlichkeit wurde durch die Aminosäure-Substitutionen A156S/T/V, V170A, R155W+A156G und V36M+R155K erreicht. Eine einzelne Substitution durch D168V reduzierte die Boceprevir-Empfindlichkeit nicht.

Im Rahmen einer kombinierten Auswertung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten, die in zwei Phase-III-Studien eine vierwöchige Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin sowie anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhalten hatten, wurden bei 15 % aller Patienten nach Baseline RAVs nachgewiesen. Bei mit Victrelis behandelten Patienten, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*Sustained Virologic Response*, SVR) erzielten und deren Proben ausgewertet wurden, wurden bei 53 % nach Baseline RAVs nachgewiesen.

Die bei diesen Patienten am häufigsten (> 25 % der Patienten) nach Baseline aufgetretenen RAVs waren die Aminosäuresubstitutionen V36M (61 %) und R155K (68 %) bei Patienten, die mit dem Virusge-



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

notyp 1a infiziert waren, sowie die Aminosäuresubstitutionen T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) und V170A (32 %) bei Patienten, die mit dem Virusgenotyp 1b infiziert waren.

Bei mit Victrelis behandelten Patienten war ein Ansprechen auf Interferon (definiert als Abnahme der Viruslast um $\geq 1 \log_{10}$ in Behandlungswoche 4) assoziiert mit einem selteneren Nachweis von RAVs; so wurden bei 6 % dieser Patienten RAVs nachgewiesen, verglichen mit 41 % der Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um $< 1 \log_{10}$ in Behandlungswoche 4 (schlechtes Ansprechen auf Interferon).

Bei mit Victrelis behandelten Patienten, die keine SVR erreichten und deren nach Baseline entnommene Proben in Hinblick auf RAVs untersucht wurden, war ein Ansprechen auf Interferon mit einem selteneren Nachweis von RAVs assoziiert; so wurden bei 31 % dieser Patienten nach Baseline RAVs nachgewiesen, verglichen mit 69 % der Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um $< 1 \log_{10}$ in Behandlungswoche 4.

Vor Therapiebeginn waren mittels Populations-Sequencing bei 8 % der Patienten RAVs nachweisbar. Insgesamt schien das Vorliegen von RAVs bei Baseline bei Patienten, die die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin erhielten, nicht in nennenswertem Maß mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert zu sein.

Allerdings schien bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Interferon während der vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa-2b/Ribavirin die Wirksamkeit von Victrelis bei denjenigen Patienten reduziert zu sein, bei denen bei Baseline die Varianten V36M, T54S, V55A oder R155K nachgewiesen werden konnten. Patienten, die bei Baseline diese Varianten aufwiesen und nur schlecht auf Peginterferon alfa-2b/Ribavirin ansprachen, machten ungefähr einen Anteil von 1 % der Gesamtzahl der mit Victrelis behandelten Patienten aus.

Eine Nachbeobachtungsanalyse bei mit Boceprevir behandelten Patienten, die keine SVR erreichten, zeigte, dass sich der Bestand von Wildtyp-Viren erhöhte und dass die meisten Boceprevir-resistenten Varianten im Zeitraum nach Beendigung der Boceprevir-Behandlung nicht mehr nachweisbar waren. Bei 314 Patienten (Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit Vorbehandlung, die keine SVR erreichten), bei denen in den Phase 2/3-Studien (P03523, P03659, P05216 und P05101) Boceprevir-resistente Varianten während der Behandlung auftraten, traten bei 73 % (228/314) innerhalb von 3 Jahren nach Therapieende mittels Populations-Sequencing keine RAVs, die Boceprevir zugeordnet werden, mehr auf. Innerhalb der Varianten waren 91 % V36M, 98 % T54A, 71 % T54S, 78 % V55A, 76 % R155K, 92 % A156S, 96 % I/V170A, 77 % R155K+T54S und 95 % R155K+V36M mittels Populations-Sequencing nicht mehr detektierbar. Die mittlere Zeit für alle RAVs, innerhalb der sie nicht mehr nachweisbar waren, betrug 1,11 Jahre.

Unter den 314 Patienten waren 230 mit Genotyp-1a-HCV und 84 mit Genotyp-1b-HCV infiziert. Bei siebzig Prozent (70 %) (162/230) der Genotyp-1a-Patienten waren mittels Populations-Sequencing keine RAVs mehr nachweisbar, die Boceprevir zugeordnet werden. Die mittlere Zeit für alle RAVs, innerhalb der sie nicht mehr nachweisbar waren, betrug 1,17 Jahre für Genotyp 1a. Die mittlere Zeit für die wichtigsten Boceprevir-resistenten Varianten, die innerhalb der Genotyp-1a-Patienten ($> 10\%$) beobachtet wurden und nicht mehr nachweisbar waren, waren für: R155K+V36M, 0,69 Jahre; V36M, 0,89 Jahre; R155K+T54S, 1,05 Jahre; R155K, 1,08 Jahre und T54S 1,14 Jahre. Im Vergleich dazu waren bei 79 % (66/84) der Genotyp-1b-Patienten mittels Populations-Sequencing keine RAVs mehr nachweisbar, die Boceprevir zugeordnet werden. Die mittlere Zeit für alle RAVs, innerhalb der sie nicht mehr nachweisbar waren, betrug 1,04 Jahre für Genotyp 1b. Die mittlere Zeit für die wichtigsten Boceprevir-resistenten Varianten, die innerhalb der Genotyp-1b-Patienten ($> 10\%$) beobachtet wurden und nicht mehr nachweisbar waren, waren für: I/V170A, 0,46 Jahre; T54A, 0,47 Jahre; V55A, 0,83 Jahre; A156S, 0,89 Jahre und T54S, 1,11 Jahre.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Victrelis als Therapie für eine chronische Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 wurde im Rahmen klinischer Studien der Phase III bei ca. 1.500 erwachsenen Patienten untersucht, die nicht vorbehandelt waren (SPRINT-2) bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten (RESPOND-2). In beiden Studien führte die zusätzliche Gabe von Victrelis zu der aktuellen Standardtherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) im Vergleich zur alleinigen Anwendung der Standardtherapie zu einem signifikanten Anstieg der Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR). Es ist darauf hinzuweisen, dass die Daten aus den zwei Schlüsselstudien mit Hilfe von retrospektiven Analysen miteinander verknüpft wurden und dass diese retrospektiven Analysen dazu geführt haben, dass die empfohlene Dosierung geändert wurde im Vergleich zu den Dosierungen, die in einigen Patienten-Subgruppen geprüft wurden.

Nicht vorbehandelte Patienten

Bei SPRINT-2 (P05216) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, in der zwei Therapie-schemata mit 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung [600–1.400 mg/Tag oral, aufgeteilt auf zwei Dosen]) mit der alleinigen Anwendung von PR bei erwachsenen, nicht mit Interferon alfa vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom HCV-Genotyp 1 und mit Vorliegen von nachweisbaren HCV-RNA-Spiegeln verglichen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einem der folgenden drei Studienarme zugewiesen, wobei die Randomisierung in zwei Kohorten (Kohorte 1/keine schwarze Hautfarbe N = 938;

Kohorte 2/schwarze Hautfarbe N = 159) und stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a oder 1b) sowie der HCV-RNA-Viruslast (≤ 400.000 IE/ml vs. > 400.000 IE/ml) erfolgte:

- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 48 Wochen (PR48)
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen, anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 24 Wochen. Bei den Patienten wurde die Behandlung dann mit unterschiedlichen Schemata abhängig von den in Behandlungswoche (BW) 8 bestimmten Kriterien der response-gesteuerten Therapie (Victrelis RGT) fortgesetzt. Bei allen Patienten dieses Studienarms war die Dauer der Therapie mit Victrelis auf 24 Wochen begrenzt.
 - Patienten, bei denen in BW 8 keine HCV-RNA nachweisbar war (Patienten mit frühem Ansprechen, *early responder*) und bei denen außerdem bis BW 24 keine HCV-RNA nachweisbar war, setzten die Therapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in BW 28 ab und wurden anschließend nachbeobachtet.
 - Patienten, bei denen in BW 8 oder in einer späteren BW HCV-RNA nachweisbar war, die jedoch in BW 24 diesbezüglich negativ waren (Patienten mit spätem Ansprechen, *late responder*), wurden bei der Nachuntersuchung in BW 28 in verblindeter Weise auf Placebo umgestellt und setzten die Therapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin über weitere 20 Wochen fort bis zu einer Gesamtdauer der Behandlung von 48 Wochen.
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen und anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 44 Wochen (Victrelis PR48).

Bei allen Patienten mit in BW 24 nachweisbarer HCV-RNA im Plasma wurde die Behandlung abgesetzt. „Dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (*Sustained Virologic Response*, SVR) auf die Behandlung war definiert als Nichtnachweisbarkeit¹ von HCV-RNA im Plasma in Nachbeobachtungswoche 24.

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Berücksichtigung aller randomisierten Patienten mit Anwendung mindestens einer Dosis eines Prüfpräparats (vollständiges Analysekollektiv) zu einem signifikanten Anstieg der SVR-Raten in der kombinierten Kohorte (63 %–66 % in den Victrelis haltigen Studienarmen versus 38 % in der Kontrollgruppe unter PR48) und verkürzte zudem die Therapiedauer bei *early responders* auf 28 Wochen (siehe Tabelle 4 auf Seite 12). Eine Sekundäranalyse der Patienten, die nach der vierwöchigen Lead-in-Phase mit

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Peginterferon alfa-2b und Ribavirin mindestens eine Dosis Victrelis oder Placebo erhalten hatten (modifiziertes Intent-to-Treat-Kollektiv), ergab SVR-Raten von 67 % – 68 % in der kombinierten Kohorte der Victrelis Studienarme im Vergleich zu 40 % in der PR48-Kontrollgruppe.

Das Ansprechen auf Interferon (definiert als Rückgang der Viruslast um $\geq 1 \log_{10}$ in BW 4) war prädiktiv für ein SVR. Bei Patienten mit Ansprechen auf Interferon in BW 4 führte die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin zu SVR-Raten von 79 % – 81 % im Vergleich zu 51 % unter der Standardtherapie. Bei Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um $< 1 \log_{10}$ in BW 4 (schlechtes Ansprechen auf Interferon) führte die Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin zu SVR-Raten von 28 % – 38 % im Vergleich zu 4 % unter der Standardtherapie.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die bis einschließlich Woche 28 eine ähnliche Therapie erhielten
In Tabelle 5 ist das dauerhafte virologische Ansprechen pro Behandlungsarm bei nicht vorbehandelten Patienten, die early responder und late responder waren und die bis Woche 28 eine ähnliche Therapie erhalten hatten, dargestellt. Bei 57 % (208/368) der Patienten des Victrelis RGT-Studienarms und bei 56 % (204/366) der Patienten des Victrelis PR48-Studienarms war in BW 8 keine HCV-RNA mehr nachweisbar im Vergleich zu 17 % (60/363) der Patienten im PR-Studienarm.

Angesichts der begrenzten Datenlage wird als konservativer Therapieansatz empfohlen, bei nicht vorbehandelten late respondern die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie auf 32 Wochen zu verlängern gegenüber den geprüften 24 Wochen für die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie. Daraus ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen.

Patienten mit HIV-Co-Infektion

Bei P05411 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Doppelblindstudie, die 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung [600–1.400 mg täglich oral]) mit der alleinigen Anwendung von PR bei mit HIV und HCV vom Genotyp 1 co-infizierten Patienten, die noch keine Vorbehandlung der chronischen HCV-Infektion erhalten hatten, verglich. Die Patienten wurden 4 Wochen mit PR gefolgt von 44 Wochen mit Victrelis oder mit Placebo und PR behandelt. Die Patienten befanden sich unter einem antiretroviralem Therapieregime bei stabiler HIV-Erkrankung (HIV-1 Viruslast < 50 Kopien/ml und CD4-Wert ≥ 200 Zellen/µl). Die meisten Patienten (87 %; 85/98) erhielten einen Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitor (PI) kombiniert mit HIV-Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs). Der am häufigsten verwendete HIV-PI war Atazanavir gefolgt von Lopinavir und Darunavir. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und stratifiziert nach Zirrhose/Fibrose und

Tabelle 4

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)*, Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Relapse-Raten† bei nicht vorbehandelten Patienten

| Studienkohorten | Victrelis RGT | Victrelis PR48 | PR48 |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Alle Patienten[§] | n = 368 | n = 366 | n = 363 |
| SVR* (in %) (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) |
| EOT (Nicht nachweisbare HCV-RNA) (in %) (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) |
| Relapse† (in %) (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) |

* Das vollständige Analysekollektiv (*Full Analysis Set*, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten (N = 1.097), die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparats erhalten hatten (Peginterferon alfa-2b, Ribavirin oder Victrelis). Das mittlere Alter der randomisierten Patienten betrug 49,1 Jahre. Rassen-Zugehörigkeit der Patienten: 82 % weiße Hautfarbe, 14 % schwarze Hautfarbe, 2 % asiatische Abstammung, 1 % Mischethnie, 1 % Ureinwohner der USA bzw. Alaskas. Geschlechterverteilung: 60 % männliches und 40 % weibliches Geschlecht.

† Die Relapse-Rate bezeichnet das Verhältnis von den Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (End of Follow-up, EOF) und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei Behandlungsende und Vorliegen von EOF-Daten.

‡ SVR: definiert als nicht-detektierbare¹ Plasma HCV-RNA zu Nachbeobachtungswoche (Follow-up Woche [FW]) 24. Sofern andere HCV-RNA-Werte nach FW 24 vorlagen, wurde der letzte verfügbare Wert im Zeitraum nach FW 24 verwendet. Liegen keine solchen Werte zu und nach FW 24 vor, wurde der Wert aus FW 12 verwendet. Die SVR-Raten (gemäß dem Ansatz „missing = failure“) waren nahezu identisch mit den Werten in der Tabelle. 37 % in der Kontrollgruppe, 62 % unter Victrelis RGT, 65 % unter Victrelis PR48.

§ Die Anzahl der Patienten mit Zirrhose ist begrenzt (wobei 40 Patienten von insgesamt 53 Patienten mit Victrelis behandelt wurden).

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Tabelle 5

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Relapse-Raten bei nicht vorbehandelten Patienten (early und late responder)

| | Victrelis RGT | Victrelis PR48 | Punktschätzung des Unterschieds (Victrelis RGT minus Victrelis PR48) [95 % CI] |
|----------------------------------|-----------------|----------------|--|
| Early responder (N = 323) | | | |
| SVR (in %, (n/N)) | 96,3 (156/162) | 96,3 (155/161) | 0,0 [–4,1; 4,1] |
| EOT (in %, (n/N)) | 100,0 (162/162) | 98,8 (159/161) | – |
| Relapse (in %, (n/N)) | 3,1 (5/161) | 1,3 (2/157) | – |
| Late responder (N = 141) | | | |
| SVR (in %, (n/N)) | 66,2 (45/68) | 75,3 (55/73) | –9,2 [–24,4; 6,3] |
| EOT (in %, (n/N)) | 76,5 (52/68) | 90,4 (66/73) | – |
| Relapse (in %, (n/N)) | 13,5 (7/52) | 14,1 (9/64) | – |

Baseline-HCV-RNA (< 800.000 IE/ml vs ≥ 800.000 IE/ml).

Die SVR-Rate betrug bei Patienten, die mit Victrelis in Kombination mit PR behandelt wurden, 62,5 % (40/64) und 29,4 % (10/34) bei Patienten, die mit PR allein behandelt wurden (siehe Tabelle 6 auf Seite 13).

In einer limitierten Anzahl an co-infizierten Patienten, die keine SVR erreichten und bei denen ein Population Sequencing durchgeführt wurde, war die Prävalenz von RAVs nach Baseline höher als bei mono-infizierten Patienten in der SPRINT-2-Studie.

Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben: Frühere partielle Responder und Relapser auf eine Interferon- und Ribavirin-Therapie

Bei RESPOND-2 (P05101) handelte es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen zu zwei Therapie-schemata mit 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung [600–1.400 mg täglich oral aufgeteilt auf zwei Dosen]) im Vergleich zur alleinigen



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

Tabelle 6

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)*, Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und HCV-Relapse-Raten† bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-Co-Infektion

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

* Das vollständige Analysekollektiv (Full Analysis Set, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten (N = 98), die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparats erhalten hatten (Peginterferon alfa-2b, Ribavirin oder Victrelis). Das mittlere Alter der randomisierten Patienten betrug 43,6 Jahre. Rassen-Zugehörigkeit der Patienten: 82 % weiße Hautfarbe, 18 % farbige Hautfarbe, 14 % schwarze Hautfarbe, 3 % asiatische Abstammung und 1 % Mischethnie. Geschlechterverteilung: 69 % männliches und 31 % weibliches Geschlecht. In der Studie waren 5 Patienten mit Zirrhose, 4 davon waren im Victrelis Arm.

† Die HCV-Relapse-Rate bezeichnet das Verhältnis von den Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (End of Follow-up, EOF) und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei EOT und Vorliegen von EOF-Daten.

‡ SVR: definiert als nicht-detectierbare¹ Plasma HCV-RNA zu Nachbeobachtungswoche (Follow-up-Woche [FW]) 24, der letzte verfügbare Wert aus bzw. nach FW 24. Falls ein solcher Wert nicht vorlag, wurde der Wert aus FW 12 (gemäß des „carried-forward-Ansatzes“) verwendet.

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Anwendung von PR bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion vom HCV-Genotyp 1, die ein Ansprechen auf Interferon zeigten (historisch definiert als Abnahme der HCV-RNA-Viruslast um $\geq 2 \log_{10}$ in Woche 12 oder als Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA am Ende der vorangegangenen Therapie, aber späterem erneutem Nachweis von HCV-RNA im Plasma), die aber auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht dauerhaft angesprochen haben. Null-Responder (historisch definiert als Abnahme der HCV-RNA-Viruslast $< 2 \log_{10}$ in Woche 12 gegenüber Behandlungsbeginn) wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 2 : 2 randomisiert und einem der folgenden Studienarme zugewiesen, wobei eine Stratifizierung gemäß dem Ansprechen auf die vorangegangene qualifizierende Therapie (Relapse vs. partielles Ansprechen) und dem HCV-Subtyp (1a bzw. 1b) erfolgte:

- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 48 Wochen (PR48)
- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen und anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 32 Wochen. Bei den Patienten wurde die Behandlung dann mit unterschiedlichen Schemata fortgesetzt, abhängig von den in BW 8 bestimmten Kriterien der response-gesteuerten-Therapie (Victrelis RGT). Bei allen Patienten dieses Studienarms war die Dauer der Victrelis Therapie auf 32 Wochen begrenzt.
 - Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA in BW 8 (Patienten mit frühem Ansprechen, *early responder*) und in BW 12 schlossen die Therapie mit der Visite in BW 36 ab.
 - Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in BW 8, jedoch ohne nachweisbare HCV-RNA in BW 12 (Patienten mit spätem Ansprechen, *late respon-*

der), wurden bei der Visite in BW 36 in verblindeter Weise auf Placebo umgestellt und setzten die Therapie mit Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über weitere 12 Wochen fort, bis zu einer Gesamtdauer der Behandlung von 48 Wochen.

- Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 4 Wochen und anschließend 800 mg Victrelis dreimal täglich + Peginterferon alfa-2b + Ribavirin über 44 Wochen (Victrelis PR48).

Bei allen Patienten mit in BW 12 nachweisbarer HCV-RNA im Plasma wurde die Behandlung abgesetzt. „Dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (SVR) auf die Behandlung war definiert als Nichtnachweisbarkeit¹ von HCV-RNA im Plasma in Nachbeobachtungswoche 24.

Das Hinzufügen von Victrelis zur Therapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte im Vergleich zu der alleinigen Anwendung von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Berücksichtigung aller randomisierten Patienten mit Anwendung mindestens einer Dosis eines Prüfpräparats (vollständiges Analysekollektiv) zu einem signifikanten Anstieg der SVR-Raten (59–66 % in den Victrelis haltigen Studienarmen vs. 21 % in der Kontrollgruppe unter PR48) und verkürzte zudem bei vielen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, die Behandlungsdauer auf 36 Wochen (siehe Tabelle 7 auf Seite 14). Eine Sekundäranalyse der Patienten, die nach der vierwöchigen Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin mindestens eine Dosis Victrelis bzw. Placebo erhalten hatten (modifiziertes Intent-to-Treat-Kollektiv), ergab SVR-Raten von 61–67 % in den Victrelis

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

haltigen Studienarmen, im Vergleich zu 22 % in der Kontrollgruppe unter PR48.

Das Erreichen eines SVR war assoziiert mit dem Ansprechen auf die Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin, und zwar unabhängig davon, ob hierfür das Ansprechen auf die vorangegangene Behandlung oder die Abnahme der HCV-RNA in BW 4 zugrunde gelegt wurde (siehe Tabelle 7 auf Seite 14). Das Ansprechen in BW 4 war ein stärkerer Prädiktor für das Erreichen eines SVR als das Ansprechen auf die vorangegangene Behandlung und ermöglichte bei den Patienten während der Behandlung die Vorhersage des Ansprechens auf Interferon.

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) bei Patienten, die bis zu Woche 36 eine ähnliche Therapie erhielten

Tabelle 8 auf Seite 15 zeigt pro Studienarm das dauerhafte virologische Ansprechen bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, die *early responder* und *late responder* waren und die bis Woche 36 eine ähnliche Therapie erhielten.

Im Hinblick auf die unzureichende Datenlage wird als konservative Maßnahme bei vorbehandelten *early responder*-Patienten im Vergleich zu den untersuchten 36 Wochen Gesamtbehandlungsdauer (RGT-getestet) eine Verlängerung der Gesamtbehandlungsdauer auf 48 Wochen empfohlen, mit einer 12-wöchigen Peginterferon/Ribavirin-Konsolidierungsphase nach Beendigung der 3-fach-Kombinationsbehandlung in Woche 36.

Eine Studie mit Peginterferon alfa-2a bei vorbehandelten Patienten erbrachte vergleichbare Ergebnisse wie die Studie P05101 (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben: Frühere Null-Responder, frühere partielle Responder und Relapser auf eine Interferon- und Ribavirin-Therapie

PROVIDE (P05514) war eine nicht verblindete, einarmige Studie mit 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung [600–1.400 mg täglich oral aufgeteilt auf zwei Dosen]) bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion vom HCV-Genotyp 1, die keine SVR erreichten, als sie im PR-Kontrollarm in vorangegangenen Phase-2/3-Studien von Victrelis zusammen mit der Kombinations-therapie eingeschlossen waren. Patienten, die innerhalb von zwei Wochen nach der letzten PR-Dosis aus der vorangegangenen Studie in die PROVIDE-Studie eingeschlossen wurden, erhielten 800 mg Victrelis dreimal täglich + PR über 44 Wochen. Patienten, die nicht innerhalb von zwei Wochen in diese Studie eingeschlossen werden konnten, erhielten PR über 4 Wochen gefolgt von 800 mg Victrelis dreimal täglich + PR über 44 Wochen.

Die Patienten umfassten 62 % (104/168) Genotyp 1a und 38 % (63/168) Genotyp 1b. Zehn Prozent der Patienten (17/168) waren zirrhotisch, einschließlich 3 (6 %) frühere

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Tabelle 7

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)*, Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) und Relapse-Raten** bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

| | | Victrelis RGT (N = 162) | Victrelis PR48 (N = 161) | PR48 (N = 80) |
|--|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Alle Patienten [§] | SVR ^{††} (in %), (n/N) 95 % CI | 59 (95/162) (51,5; 66,2) | 66 (107/161) (59,2; 73,8) | 21 (17/80) (12,3; 30,2) |
| | EOT (in %), (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) |
| | Relapse** (in %), (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) |
| Vorheriges Ansprechen auf die Therapie | Frühere partielle Responder*** | SVR ^{††} (in %), (n/N) | 40 (23/57) | 52 (30/58) |
| | | EOT (in %), (n/N) | 54 (31/57) | 60 (35/58) |
| | | Relapse** (in %), (n/N) | 18 (5/28) | 14 (5/35) |
| | Vorheriger Relapse [†] | SVR ^{††} (in %), (n/N) | 69 (72/105) | 75 (77/103) |
| | | EOT (in %), (n/N) | 79 (83/105) | 86 (89/103) |
| | | Relapse** (in %), (n/N) | 14 (12/83) | 10 (9/86) |
| Ansprechen in der Lead-in-Phase [‡] (Rückgang der Viruslast) | Rückgang < 1-log ₁₀ | SVR ^{††} (in %), (n/N) | 33 (15/46) | 34 (15/44) |
| | | EOT (in %), (n/N) | 41 (19/46) | 48 (21/44) |
| | | Relapse** (in %), (n/N) | 12 (2/17) | 25 (5/20) |
| | Rückgang ≥ 1-log ₁₀ | SVR ^{††} (in %), (n/N) | 73 (80/110) | 79 (90/114) |
| | | EOT (in %), (n/N) | 86 (95/110) | 89 (101/114) |
| | | Relapse** (in %), (n/N) | 16 (15/94) | 9 (9/99) |

* Das vollständige Analysekollektiv (*Full Analysis Set*, FAS) umfasste alle randomisierten Patienten (N = 403), die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparats erhalten hatten (Peginterferon alfa-2b, Ribavirin oder Victrelis). Das mittlere Alter der randomisierten Patienten betrug 52,7 Jahre. Rassen-Zugehörigkeit der Patienten: 85 % weiße Hautfarbe, 12 % schwarze Hautfarbe, 1 % asiatische Abstammung, < 1 % Mischethnie, < 1 % hawaiianische oder andere pazifische Insulaner. Geschlechterverteilung: 67 % männliches und 33 % weibliches Geschlecht.

** Die Relapse-Rate bezeichnet das Verhältnis von den Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (*End of Follow-up*, EOF) und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei EOT und Vorliegen von EOF-Daten.

*** Frühere partielle Responder = Patienten, die nach mindestens 12 Behandlungswochen unter der vorangegangenen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erzielten, jedoch bis Woche 12 eine Abnahme der HCV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ erreichten und nachweisbare HCV-RNA-Werte bei Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) hatten.

† Patient mit ehemaligem Relapse = Patienten, die nach mindestens 12 Behandlungswochen unter der vorangegangenen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin keine SVR erzielten, bei denen jedoch bei Behandlungsende keine HCV-RNA nachweisbar war.

‡ Bei 11 Patienten lagen keine Bestimmungen der HCV-RNA aus BW 4 vor, weshalb sie in der Auswertung des Ansprechens während der Lead-in-Phase nicht berücksichtigt wurden.

†† SVR: wurde definiert als nicht-detektierbare¹ Plasma HCV-RNA zu Nachbeobachtungswoche (Follow-up Week [FW]) 24. Sofern andere HCV-RNA-Werte nach FW 24 vorlagen, wurde der letzte verfügbare Wert im Zeitraum nach FW 24 verwendet. Liegen keine solche Werte zu und nach FW 24 vor, wurde der Wert aus FW 12 verwendet. Die SVR-Raten (gemäß des Ansatzes „missing = failure“) waren 17/80 (21,3 %) unter PR48, 94/162 (58,0 %) unter Victrelis RGT, 106/161 (65,8 %) unter Victrelis PR48.

§ Die Zahl der Patienten mit Leberzirrhose war begrenzt (wobei 39 Patienten von insgesamt 49 Patienten mit Victrelis behandelt wurden).

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Null-Responder, 2 (7 %) frühere Relapser und 12 (14 %) frühere partielle Responder.

Die SVR-Raten bei Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben (Intent-to-Treat-Kollektiv) sind in Tabelle 9 auf Seite 15 dargestellt. Die SVR-Raten bei denjenigen, die mindestens eine Dosis von Victrelis erhalten haben (d. h. ohne die Patienten, die während der PR-Lead-in-Phase die Therapie abgebrochen haben) betrugen 41 % für Null-Responder, 67 % für partielle Responder und 96 % für Relapser.

Daten zur Langzeitwirksamkeit

Eine 3-jährige Nachbeobachtungsstudie bei Patienten, die mit einem auf Victrelis basierten Behandlungsschema eine SVR erreichten, zeigte, dass > 99 % (693/696) der Patienten ihre SVR über die zur Verfügung stehende Nachbeobachtungszeit (mittlere Dauer 3,4 Jahre) aufrechterhielten (kein Rückfall).

Experimentelle pharmakogenomische Analyse zu IL28B in Phase-III-Studien mit Victrelis

Das Vorliegen einer bestimmten Genvariante in der Nähe des für Interferon-lambda-3 kodierenden Gens (*IL28B* rs12979860, Austausch von C durch T) ist von hohem prädiktivem Wert für ein Ansprechen auf Peginterferon alfa-2b/Ribavirin. Eine Genotypisierung von *IL28B* rs12979860 wurde bei 653 von 1.048 Patienten (62 %) der SPRINT-2-Studie (nicht vorbehandelt) und bei 259 von 394 Patienten (66 %) der RESPOND-2-Studie (Nichtansprechen auf eine vorangegangene Therapie oder Rückfall) vorgenommen (Beschreibungen dieser Studien finden sich in Abschnitt 5.1). Die Ergebnisse dieser retrospektiven Subgruppen-Analyse sind aufgrund der geringen Fallzahl und möglicher Unterschiede im Kollektiv der Subgruppe gegenüber dem Gesamtkollektiv der Studie differenziert zu betrachten.

Welchen zusätzlichen Nutzen die Ergänzung der 2-fach-Kombinationstherapie um Victrelis bei C/C-Patienten bietet, ist abhängig von der jeweiligen Wahrscheinlichkeit, auch nur unter der 2-fach-Kombinationstherapie eine SVR zu erzielen. Bei 89 % der nicht vorbehandelten C/C-Patienten unter 3-fach-Kombinationstherapie lag die HCV-RNA in BW 8 unter der Nachweisgrenze, so dass die Patienten für eine verkürzte Therapiedauer in Frage kamen gegenüber 52 % bei den nicht vorbehandelten non-C/C-Patienten.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 16

Ob durch ein frühes virologisches Ansprechen auf die Behandlung und/oder IL28B-Genotyp verlässlich Patienten identifiziert werden können, bei denen durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir zur 2-fach-Kombinationstherapie ein signifikanter Nutzen (höhere SVR-Raten oder kurze Behand-



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

Tabelle 8

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) und Relapse bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten hatten (early und late responder)

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

Tabelle 9

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)*, Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) und Relapse**-Rate bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

| | Null-Responder*** in der Ausgangsstudie (52) | Partielle Responder**** in der Ausgangsstudie (85) | Relapser† in der Ausgangsstudie (29) | Gesamt (168) |
|--------------------------|--|--|--------------------------------------|----------------|
| SVR§ % (n/N) | 38 % (20/52) | 67 % (57/85) | 93 % (27/29) | 63 % (106/168) |
| EOT % (n/N) | 44 % (23/52) | 82 % (70/85) | 97 % (28/29) | 73 % (123/168) |
| Relapse** % (n/N) | 13 % (3/23) | 15 % (10/67) | 0 % (0/27) | 11 % (13/119) |

* Das Intent-to-Treat (ITT)-Kollektiv bestand aus allen Patienten (N = 168), die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten (Peginterferon alfa-2b, Ribavirin oder Victrelis). Die Verteilung der Patienten bezüglich Rassen-Zugehörigkeit war wie folgt: 84 % Weiße, 13 % Schwarze, 2 % Asiaten und 1 % Andere. Geschlechterverteilung: 67 % männliches und 33 % weibliches Geschlecht.

** Die Relapse-Rate bezeichnet das Verhältnis von den Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (*End of Follow-up*, EOF) und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei EOT und Vorliegen von EOF-Daten.

*** Null-Responder: Patienten, die unter Peginterferon alfa-2b und Ribavirin zu Behandlungswoche 12 einen Abfall der HCV-RNA von weniger als 2-log₁₀-Stufen hatten.

**** Partielle Responder: Patienten, die unter einer vorangegangenen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin von mindestens 12 Wochen keine SVR erreichten, jedoch zu Behandlungswoche 12 einen Abfall der HCV-RNA von ≥ 2 log₁₀-Stufen zeigten und zum Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT) eine nachweisbare HCV-RNA hatten.

† Relapser: Patienten, die unter einer vorangegangenen Behandlung mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin von mindestens 12 Wochen keine SVR erreichten, jedoch zu Behandlungsende keine nachweisbare HCV-RNA hatten.

§ SVR: definiert als nicht-detectierbare¹ Plasma HCV-RNA zu Nachbeobachtungswoche (Follow-up Week [FW]) 24. Sofern andere HCV-RNA-Werte nach FW 24 vorlagen, wurde der letzte verfügbare Wert im Zeitraum nach FW 24 verwendet. Lagen solche Werte zu bzw. nach FW 24 nicht vor, wurde der Wert aus FW 12 verwendet.

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

lungsdauer) unwahrscheinlich ist, wird derzeit untersucht.

Ribavirin-Dosisreduzierung im Vergleich zur Anwendung von Erythropoetin im Rahmen einer Anämie-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten

Es wurde eine randomisierte, offene Studie (P06086) mit Parallelarmen durchgeführt, um zwei Ansätze zur Anämie-Therapie (Anwen-

dung von Erythropoetin im Vergleich zur Ribavirin-Dosisreduzierung) bei 687 Patienten einschließlich 60 zirrhotischer Patienten zu vergleichen, die eine nicht vorbehandelte CHC-Infektion vom Genotyp 1 hatten und die während der Therapie mit 800 mg Victrelis dreimal täglich oral in Kombination mit PR (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche subkutan und Ribavirin in gewichtsangepasster Dosierung [600–1.400 mg/Tag

oral, aufgeteilt auf zwei Dosen)) anämisch wurden.

Wenn sich der Abfall der Hämoglobinkonzentration im Serum auf bis zu $\leq 8,5$ g/dl fortsetzte, konnten die Patienten mit zusätzlichen Anämie-Therapiemaßnahmen, einschließlich der Gabe von Erythropoetin oder einer Ribavirin-Dosisreduzierung, behandelt werden.

Die SVR-Raten waren bei den Patienten, die randomisiert einer Ribavirin-Dosisreduzierung bzw. einer Anwendung von Erythropoetin zugeteilt waren, vergleichbar.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 16

77 Patienten erhielten eine ≥ 5 -stufige Ribavirin-Dosisreduzierung zur Behandlung der Anämie. Bei den meisten dieser Patienten (n = 54) betrug die niedrigste Ribavirin-Dosis, die sie mindestens über 14 Tage erhielten ≥ 600 mg/Tag. Eine begrenzte Anzahl an Patienten (n = 12) erhielt ≤ 200 mg Ribavirin/Tag über mindestens 14 Tage.

Die Therapie-Abbruchrate wegen Anämie betrug 2 % (5/249) bei Patienten, die randomisiert einer Ribavirin-Dosisreduzierung zugeteilt waren, und 2 % (6/251) bei Patienten, die randomisiert der Anwendung von Erythropoetin zugeteilt waren. Die Transfusionsrate betrug 4 % (10/249) bei Patienten, die randomisiert einer Ribavirin-Dosisreduzierung zugeteilt waren, und 2 % (5/251) bei Patienten, die randomisiert der Anwendung von Erythropoetin zugeteilt waren.

Die Anwendung von die Erythropoese stimulierenden Mitteln war mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, einschließlich Lungenembolie, akuten Myokardinfarkts, zerebrovaskulären Ereignisses und tiefer Venenthrombose, verbunden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat den Inhaber der Zulassung von Victrelis von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit chronischer Virushepatitis C zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Boceprevir wurde nach oraler Anwendung mit einer medianen t_{\max} von 2 Stunden resorbiert. Im Steady State stiegen AUC, C_{\max} und C_{\min} weniger als dosisproportional an. Zudem zeigten einzelne Expositionen beträchtliche Überschneidungen bei 800 mg und 1.200 mg, was auf eine bei höheren Dosen nachlassende Resorption hindeutet. Die Akkumulation von Boceprevir ist minimal und das pharmakokinetische Steady State wird bei dreimal täglicher Anwendung nach ca. 1 Tag erreicht.

Bei gesunden Probanden, die ausschließlich Boceprevir 800 mg dreimal täglich erhielten, war die Wirkstoffexposition gegenüber Boceprevir gekennzeichnet durch eine AUC₍₀₋₂₄₎ von 6.147 ng·h/ml, eine C_{\max} von 1.913 ng/ml und eine C_{\min} von 90 ng/ml. Die pharmakokinetischen Ergebnisse bei

Victrelis® 200 mg Hartkapseln



Tabelle 10

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) nach *IL28B* rs12979860-Genotyp

| Klinische Studie | <i>IL28B</i> rs12979860- Genotyp | PR48* SVR in % (n/N) | Victrelis RG† SVR in % (n/N) | Victrelis PR48* SVR in % (n/N) |
|---|--|----------------------------|---------------------------------------|---|
| SPRINT-2 (nicht vorbehandelte Patienten) | 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 (Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten haben) | 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) |

* Die Beschreibungen der Studien zu jedem Studienarm finden sich in Abschnitt 5.1.

Tabelle 11

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)* und Relapse†-Raten für eine Ribavirin-Dosisreduzierung im Vergleich zur Anwendung von Erythropoetin im Rahmen einer Anämie-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten

| | Für eine Ribavirin-Dosisreduzierung randomisierte Patienten (N = 249) | Für die Anwendung von Erythropoetin randomisierte Patienten (N = 251) |
|-----------------|---|---|
| SVR‡ % (n/N) | 71,5 % (178/249) | 70,9 % (178/251) |
| Relapse % (n/N) | 9,7 % (19/196) | 9,6 % (19/197) |

* Das vollständige Analysekollektiv (FAS) bestand aus allen anämisch gewordenen Patienten (Hämoglobin-Konzentration von ca. ≤ 10 g/dl innerhalb der Behandlungsdauer), die randomisiert entweder einer Ribavirin-Dosisreduzierung oder der Anwendung von Erythropoetin zugeteilt wurden (N= 500). Das durchschnittliche Alter der randomisierten Patienten betrug 49 Jahre. Die Verteilung der Rassen-Zugehörigkeit der Patienten war wie folgt: 77 % Weiße, 19 % Schwarze und 4 % Sonstige. Geschlechterverteilung: 37 % männliches und 63 % weibliches Geschlecht.

† Die Relapse-Rate bezeichnet das Verhältnis von den Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (End of Treatment, EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (End of Follow-up, EOF) und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei EOT und Vorliegen von EOF-Daten.

‡ SVR: definiert als nicht-detektierbare¹ Plasma HCV-RNA zu Nachbeobachtungswoche (Follow-up-Woche [FW]) 24. Sofern andere HCV-RNA-Werte nach FW 24 vorlagen, wurde der letzte verfügbare Wert im Zeitraum nach FW 24 verwendet. Lagen solche Werte zu und nach FW 24 nicht vor, wurde der Wert aus FW 12 verwendet. Die SVR-Raten (gemäß des Ansatzes „missing = failure“) waren vergleichbar mit denen aus der Tabelle: 69,9 % (174/249) bei Patienten, die randomisiert einer Ribavirin-Dosisreduzierung zugeteilt wurden; 68,5 % (172/251) bei Patienten, die randomisiert der Anwendung von Erythropoetin zugeteilt wurden.

¹ In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels des COBAS Taqman-Assays von Roche mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

gesunden Probanden und HCV-infizierten Patienten waren vergleichbar.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Victrelis wurde nicht untersucht.

Auswirkungen von Nahrung auf die Resorption nach oraler Anwendung

Victrelis ist zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit führte im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand zu einer Steigerung der Boceprevir-Exposition um bis zu 60 % bei einer Dosierung von 800 mg dreimal täglich. Die Bioverfügbarkeit von Boceprevir ist sowohl unabhängig von der Art der Mahlzeit (d. h. unabhängig von einem hohen oder niedrigen Fettgehalt) als auch unabhängig davon, ob die Einnahme 5 Minuten vor dem Essen, während des Essens oder unmittelbar nach dem Essen erfolgt.

Verteilung

Boceprevir hat im Steady State ein mittleres apparentes Verteilungsvolumen (V_d/F) von ca. 772 l. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 800 mg liegt Victrelis zu ca. 75 % an humanes Plasmaprotein gebunden vor. Boceprevir wird als Mischung mit ungefähr gleichen Anteilen zweier Diastereomere verabreicht, die im Plasma rasch interkonvertieren. Im Steady State beträgt das Verfügbarkeitsverhältnis der beiden Diastereomere ca. 2 : 1, wobei das prädominante Diastereomer pharmakologisch aktiv ist.

Biotransformation

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Boceprevir hauptsächlich über den Aldo-Keto-Reduktase(AKR)-vermittelten Reaktionsweg zu Keton-reduzierten Metaboliten ohne Aktivität gegen HCV verstoffwechselt wird. Nach

Verabreichung einer oralen 800-mg-Einzeldosis von ¹⁴C-Boceprevir wurden diastereomere Keton-reduzierte Metaboliten als die im Blutkreislauf am häufigsten zirkulierende Metaboliten identifiziert, deren mittlere Exposition ungefähr 4-mal höher war als die von Boceprevir. Boceprevir durchläuft zudem – in geringerem Ausmaß – eine durch CYP3A4/5 vermittelte oxidative Verstoffwechselung.

Elimination

Boceprevir wird mit einer mittleren Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von ca. 3,4 Stunden eliminiert. Boceprevir zeigt im Organismus eine mittlere Gesamt-Clearance (Cl/F) von ca. 161 l/h. Nach der Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 800 mg ¹⁴C-Boceprevir wurden ca. 79 % der Dosis über den Stuhl und ca. 9 % über den Urin ausgeschieden, wobei das verabreichte ¹⁴C zu 8 % in Form von Boceprevir über den Stuhl bzw. zu 3 % in Form von Boceprevir über den Urin ausgeschieden wurde. Diese Daten deuten darauf hin, dass Boceprevir hauptsächlich über die Leber eliminiert wird.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie bei Patienten mit stabilen chronischen Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Schweregrade (leicht, mittelschwer bzw. schwer) wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter festgestellt; es werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Weitere Informationen zur Anwendung von Victrelis bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, siehe Abschnitt 4.4.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit chronischer Nierenkrankheit im Endstadium und gesunden Probanden festgestellt. Boceprevir wird durch Dialyse nicht eliminiert. Bei solchen Patienten sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung jeglichen Schweregrads sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Geschlecht

Es wurden in den Phase-III-Studien keine geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede bei erwachsenen Patienten festgestellt.

Rassen-Zugehörigkeit

Eine populationspharmakokinetische Auswertung zu Victrelis ergab, dass die Rassen-Zugehörigkeit keine wesentlichen Auswirkungen auf die Exposition hat.

Alter

Eine populationspharmakokinetische Auswertung zu Victrelis ergab, dass das Alter keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Exposition hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer *In-vitro*-Purkinje-Faser-Studie am Hund verlängerte Boceprevir die Dauer des Aktionspotentials mit inverser Frequenzabhängigkeit; die klinische Relevanz bleibt unklar.



Victrelis® 200 mg Hartkapseln

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosisgabe zeigte Boceprevir bei Ratten eine Hodendegeneration bei einer systemischen Exposition, die niedriger war als die beim Menschen unter der empfohlenen humanen therapeutischen Dosis. Dies wurde bei Mäusen oder Affen nicht beobachtet.

Boceprevir hat in einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Assays, darunter Assays zur bakteriellen Mutagenität, Assays in humanen peripheren Blutlymphozyten und Maus-Mikrokern-Assays, keine Genotoxizität gezeigt.

In zweijährigen Studien zur Karzinogenität wurde keine Karzinogenität beobachtet; jedoch wurde bei Mäusen bei einer systemischen Exposition, die um das 5,7-Fache höher war als die Exposition beim Menschen unter der Anwendung der empfohlenen therapeutischen Dosis, eine nicht statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz an hepatozellulären Adenomen festgestellt. Bei Ratten wurden keine Karzinome oder Adenome beobachtet. Die hepatozellulären Tumoren werden auf Enzyminduktion zurückgeführt und daher für den Menschen als nicht relevant betrachtet.

Boceprevir/Arzneimittelmetaboliten gingen bei lactierenden Ratten in die Milch über. Die Exposition mit Boceprevir bei menschlichen Säuglingen durch Stillen wird auf weniger als 1 % der Dosis geschätzt.

Bei weiblichen Ratten verursachte Boceprevir reversible Auswirkungen auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei einer Exposition, die der 1,2fachen der beim Menschen unter der Anwendung der empfohlenen therapeutischen Dosis entsprach. Eine verringerte Fertilität wurde auch bei männlichen Ratten beobachtet, höchstwahrscheinlich als Folge einer Degeneration der Hoden (bei Mäusen und bei Affen wurde keine Hodendegeneration beobachtet). Für Boceprevir wurde an Ratten und Kaninchen gezeigt, dass es bei toxischen Dosisspiegeln für die Muttertiere kein embryotoxisches oder teratogenes Potential besitzt.

Daten von Ratten-Jungtieren deuten darauf hin, dass sich das pharmakokinetische Profil von Boceprevir von dem von erwachsenen Tieren unterscheiden könnte. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass manche Stoffwechselwege beim Jungtier noch nicht vollständig ausgereift sind. Daten zur klinischen Exposition bei Kindern und Jugendlichen liegen bislang nicht vor (siehe Abschnitt 4.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Natriumlaurylsulfat
Mikrokristalline Zellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Vorverkleisterte Stärke
Magnesiumstearat
Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Rote Aufdruckfarbe:
Schellack
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lagerung beim Apotheker

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Lagerung beim Patienten

- Bis zum Verfalldatum im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

ODER

- Außerhalb des Kühlschranks bis zum Verfalldatum und nicht länger als 3 Monate bei nicht mehr als 30 °C lagern. Danach soll das Arzneimittel entsorgt werden.

Im Originalblister aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Polychlorotrifluoroethylen/PVC/Aluminium-Blisterpackungen, wobei 4 Hartkapseln pro Blisteraushöhlung enthalten sind. Jede Blisteraushöhlung ist durch Thermoversiegelung mit einer abziehbaren Folie in der Form verschlossen, so dass 3 Blisteraushöhlungen pro Blisterkarte vorhanden und verpackt sind.

Packungsgrößen: Faltschachtel mit 84 Hartkapseln und Mehrfachpackung mit 336 (4 Faltschachteln mit jeweils 84) Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000004-0012