



# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Boceprevir.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Kapsel enthält 56 mg Lactosemonohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Jede Kapsel hat ein gelblich-braunes, opakes Kapseloberteil mit in roter Farbe aufgedrucktem „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,

#### Art und Dauer 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 (TID) oral zusammen mit Nahrung (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 Verfügbarkeit verbunden sein.

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

Die folgenden Dosierungsempfehlungen weichen für einige Untergruppen von den in Phase 3-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).
- o 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).

#### 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 ein-

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

	BESTIMMUNGEN* (HCV-RNA-Ergebnisse)		MASSNAHMEN
	In Behandlungs- woche 8	In Behandlungs- woche 24	
<b>Nicht vorbehandelte Patienten</b>	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	<b>Behandlungsdauer = 28 Wochen</b> 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 Behandlungs- woche 28 (BW 28).
	Nachweisbar	Nicht nachweisbar	<b>Behandlungsdauer = 48 Wochen<sup>†</sup></b> 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.
<b>Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben</b>	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	<b>Behandlungsdauer = 48 Wochen</b> 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 12 Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (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 bestätigt sind, ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden.

<sup>†</sup> 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.

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

zunehmen 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.

#### **Besondere Patientengruppen**

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung 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).

##### **Kinder und Jugendliche**

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

##### **Geriatrische 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 geriatrischen 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 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, Bepridil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotamin-derivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin) (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). Ein großes Blutbild ist vor der Behandlung, in Behandlungswoche 4, in Behandlungswoche 8 sowie anschließend nach klinischem Bedarf zu erstellen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration < 10 g/dl (oder < 6,2 mmol/l) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein (siehe Abschnitt 4.8).

Bitte die Angaben zur Dosisreduktion und/oder zur Unterbrechung oder dem Absetzen von Ribavirin in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin beachten.

#### **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. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist daher vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. 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.

#### **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).

#### **Anwendung bei vorherigen Null-Respondern**

Auf Grundlage einer retrospektiven Analyse, bei der Null-Responder anhand des virolo-

gischen Ansprechens in Woche 4 (nach Durchführung der Lead-in-Phase mit Peginterferon alfa/Ribavirin und im Vergleich zum Ausgangswert) definiert wurden, könnten Null-Responder davon profitieren, wenn sie Victrelis zusätzlich zur Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin erhalten. Da es sich hierbei jedoch um eine retrospektive Analyse handelt, kann der Nutzen nicht sicher quantifiziert werden. Zudem muss die optimale Behandlung von Null-Respondern, die in Zukunft eine Kombination von antiviral wirksamen Arzneimitteln erfordern könnte, weiterhin ermittelt werden.

#### **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 oder auf eine erneute Behandlung mit Victrelis hat.

#### **Anwendung bei Patienten mit HIV-Co-Infektion**

Die Unbedenklichkeit 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 HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und HCV co-infizierten Patienten nicht untersucht worden. Derzeit wird eine entsprechende klinische Studie durchgeführt.

#### **Anwendung bei Patienten mit HBV-Co-Infektion**

Die Unbedenklichkeit 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 Unbedenklichkeit 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.

#### **Anwendung bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen als Genotyp 1**

Die Unbedenklichkeit 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 nachgewiesen.

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

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit



# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

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).

Anwendung bei Patienten mit seltenen erblichen Störungen

Victrelis enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-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.

Boceprevir hat *in vitro* gezeigt, dass es ein Substrat für 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.

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 CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepidil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren 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).

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

Siehe Tabelle 2

**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.

Behandelte Patienten und ihre Partner müssen zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden, wenn Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wird.

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.

Tabelle 2  
Daten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
Antimykotika		
<b>Ketoconazol</b> (Ketoconazol 400 mg zweimal täglich + Victrelis 400 mg als Einzeldosis) Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Boceprevir AUC ↑ 131 % Boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 41 % Boceprevir C <sub>min</sub> nicht zutreffend Nicht untersucht	Vorsicht bei der Kombination von Boceprevir mit Ketoconazol oder Azol-Antimykotika (Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol).
Antiretrovirale Wirkstoffe		
<b>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>		
<b>Tenofovir</b> (Tenofovir 300 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 8 %** Boceprevir C <sub>max</sub> ↔ 5 % Boceprevir C <sub>min</sub> ↔ 8 % Tenofovir AUC ↔ 5 % Tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 32 %	Keine Dosisanpassung bei Victrelis oder Tenofovir erforderlich.
<b>Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>		
<b>Efavirenz</b> (Efavirenz 600 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 19 %** Boceprevir C <sub>max</sub> ↔ 8 % Boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 44 % Efavirenz AUC ↔ 20 % Efavirenz C <sub>max</sub> ↔ 11 %	Die Plasmatalspiegel von Victrelis waren bei Anwendung mit Efavirenz reduziert. Die klinische Auswirkung dieser beobachteten Reduzierung der Victrelis Talspiegel wurde nicht direkt bewertet.

# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung* (postulierter Wirkmechanismus, sofern bekannt)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
<i>HIV-Proteaseinhibitor (PI)</i>		
<b>Ritonavir</b> (Ritonavir 100 mg täglich + Victrelis 400 mg dreimal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 19 % Boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 27 % Boceprevir C <sub>min</sub> ↔ 4 %	Derzeit sind keine Daten zu Ritonavir als Booster in Kombination mit Protease-Inhibitoren verfügbar. Theoretisch ist nicht zu erwarten, dass die Kombination von Boceprevir mit PIs/Ritonavir zu klinisch signifi- kanten Wechselwirkungen führt. Bis jedoch weitere Daten vorliegen, ist besondere Vorsicht geboten, wenn Boceprevir zusammen mit einem HIV-Protease-Inhi- bitor/Ritonavir angewendet wird.
<i>Integrase-Inhibitor</i>		
<b>Raltegravir</b>	Nicht untersucht.	Basierend auf theoretischen Daten ist nicht zu er- warten, dass die Kombination von Boceprevir mit Raltegravir zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen führt. Bis jedoch weitere Daten vorliegen, ist beson- dere Vorsicht geboten, wenn die Kombination ange- wendet wird.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
<b>Drospirenon/Ethinylestradiol:</b> (Drospirenon 3 mg täglich + Ethinylestradiol 0,02 mg täglich + Victrelis 800 mg dreimal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 99 % Drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 57 % Ethinylestradiol AUC ↓ 24 % Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↔ (Drospirenon: Hemmung von CYP3A4/5)	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 Kon- trazeptiva ist für diese Patienten zu erwägen.
<b>SEDATIVA</b>		
<b>Midazolam</b> (orale Anwendung) (4 mg als orale Einzeldosis + Victrelis 800 mg dreimal täglich) <b>Triazolam</b> (orale Anwendung)	Midazolam AUC ↑ 430 % Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 177 % (Hemmung von CYP3A4/5) Wechselwirkung nicht untersucht (CYP3A4/5-Hemmung)	Die gleichzeitige orale Anwendung von Midazolam und Triazolam mit Victrelis ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Alprazolam, Midazolam, Triazolam</b> (intravenöse Anwendung)	Wechselwirkung nicht untersucht (Hemmung von CYP3A4/5)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Victrelis mit intra- venösen Benzodiazepinen (Alprazolam, Midazolam, Triazolam) ist eine engmaschige klinische Überwa- chung hinsichtlich des Auftretens einer Atemdepres- sion und/oder einer verlängerten Sedierung durchzu- führen. Eine Anpassung der Benzodiazepin-Dosis ist zu erwägen.
<b>Immunsuppressiva</b>	Nicht untersucht	Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring wird emp- fohlen, wenn Victrelis mit CYP3A4/5-Substraten an- gewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Tacrolimus, Cyclosporin). Einzelne Pa- tienten können einer zusätzlichen Titration ihrer Im- munsuppressiva-Dosierung bedürfen, wenn Victrelis eingesetzt oder abgesetzt wird, um klinisch wirksame Blutspiegel zu gewährleisten.
<b>Statine</b> (z. B. Simvastatin und Atorvastatin.)	Nicht untersucht	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen, wenn Victrelis mit den CYP3A4/5-Substraten Simva- statin oder Atorvastatin angewendet wird, da sie eine geringe therapeutische Breite haben. Einzelne Pa- tienten können einer zusätzlichen Titration ihrer Statin- Dosierung bedürfen, wenn Victrelis eingesetzt oder abgesetzt wird, um klinisch wirksame Blutspiegel zu gewährleisten.
<b>Methadon</b>	Nicht untersucht	Eine therapeutische Überwachung wird empfohlen, wenn Victrelis mit CYP3A4/5-Substraten angewendet wird, die eine geringe therapeutische Breite haben. Einzelne Patienten können einer zusätzlichen Titration ihrer Methadon-Dosierung bedürfen, wenn Victrelis eingesetzt oder abgesetzt wird, um klinisch wirksame Blutspiegel zu gewährleisten.
* Wechselwirkung von Victrelis mit anderen Arzneimitteln (Veränderung der mittleren Verhältnisschätzung: Wert bei Anwendung von Victrelis in Kombination mit dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, dividiert durch den Wert bei alleiniger Anwendung von Victrelis): ↓ entspricht Verringerung der mittleren Verhältnisschätzung um > 20 %; ↑ entspricht Anstieg der mittleren Verhältnisschätzung um > 25 %; kein Effekt (↔) entspricht Verringerung der mittleren Verhältnisschätzung um ≤ 20 % bzw. Anstieg der mittleren Verhältnisschätzung um ≤ 25 %.		
** 0–8 Stunden		



# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

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 oder 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 Boceprevir/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 Erschöpfung, 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 mit nicht vorbehandelten Patienten sowie aus einer klinischen Studie mit Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren Erschöpfung, 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  $< 1/1.000$ ).

Tabelle 3

Nebenwirkungen, über die im Rahmen klinischer Studien unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin berichtet wurde<sup>1 und 2</sup>

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
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
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Selten:	Schilddrüsenneoplasie (Knötchen)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie*, Neutropenie*
Häufig:	Leukopenie*, Thrombozytopenie*
Gelegentlich:	Hämorrhagische Diathese, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Selten:	Hämolyse
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten:	Sarkoidose*, nicht akute Porphyrie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Struma, Hypothyreose
Gelegentlich:	Hyperthyreose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderter Appetit*
Häufig:	Dehydratation*, Hyperglykämie*, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie
Gelegentlich:	Hypokaliämie*, Appetitstörung, Diabetes mellitus, Gicht, Hyperkalzämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Angst*, Depression*, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit
Häufig:	Affektlabilität, Agitiertheit, Libidostörung, Stimmungsänderung, Schlafstörung
Gelegentlich:	Aggression*, Tötungsgedanken*, Panikattacke*, Paranoia*, Substanzmissbrauch*, Suizidgedanken*, Verhaltensstörung, Wut, Apathie, Verwirrtheit, Ver-

	änderung des Gemütszustandes, Ruhelosigkeit
Selten:	Bipolare Störung*, Selbstmord*, Suizidversuch*, akustische Halluzinationen, visuelle Halluzinationen, psychiatrische Dekompensation
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
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
<b>Augenerkrankungen</b>	
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
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Tinnitus
Gelegentlich:	Taubheit*, Ohrbeschwerden, Hörstörung
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation
Gelegentlich:	Tachykardie*, Arrhythmie, Herz-Kreislauf-Erkrankung
Selten:	Akuter Myokardinfarkt*, Vorhofflimmern*, koronare Herzkrankheit*, Perikarditis*, Perikarderguss
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypotonie*, Hypertonie
Gelegentlich:	Tiefe Venenthrombose*, Flush, Blässe, peripheres Kältegefühl
Selten:	Venenthrombose
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Husten*, Dyspnoe*
Häufig:	Epistaxis, verstopfte Nase, oropharyngeale Schmerzen, Atemwegsblockade, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, keuchende Atmung

Gelegentlich:	Pleuritische Schmerzen*, Lungenembolie*, Rachen-trockenheit, Dysphonie, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen, oropharyngeale Blasenbildung
Selten:	Pleurafibrose*, Orthopnoe, Ateminsuffizienz
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Diarrhoe*, 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*, Pan-kreatitis*, Pruritus im Analbereich, Colitis, Dysphagie, verfärbter Stuhl, häufiger Stuhlgang, Zahnfleischbluten, Schmerzen am Zahnfleisch, Gingivitis, Glossitis, Trockenheit der Lippen, Odynophagie, Proktalgie, rektale Blutung, Speichelhypersekretion, empfindliche Zähne, Verfärbung der Zunge, Ulzeration der Zunge
Selten:	Pankreasinsuffizienz
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie
Selten:	Cholezystitis*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Allopezie, 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
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie
Häufig:	Rückenschmerz*, Gliederschmerz*, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nackenschmerz

Gelegentlich:	Muskel-/ Knochenschmerz im Brustbereich*, Arthritis, Knochenschmerz, Gelenkschwellung, Muskel-/Knochenschmerz
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Pollakisurie
Gelegentlich:	Dysurie, Nykturie
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Erektile Dysfunktion
Gelegentlich:	Amenorrhoe, Menorrhagie, Metrorrhagie
Selten:	Aspermie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Asthenie*, Schüttelfrost, Erschöpfung*, 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
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsverlust
Gelegentlich:	Herzgeräusche, erhöhte Herzfrequenz
* 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.	

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 vorangegangene Behandlung. Dosisanpassungen aufgrund einer Anämie/hämolytischen Anämie erfolgten bei den Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginter-

feron 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 % (667/1548) 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 sie Hämoglobin-Spiegel  $\leq 10$  g/dl (oder 6,2 mmol/l) hatten. 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.

**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 supportive Maßnahmen einzuleiten, einschließlich einer Überwachung der Vitalzeichen sowie der Beobachtung des klinischen Zustands der Patienten.



# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen

ATC-Code: noch nicht zugewiesen

#### Wirkmechanismus

Boceprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3-Protease. Boceprevir bindet kovalent, jedoch reversibel, über eine funktionelle ( $\alpha$ -)Ketoamid-Gruppe an die Serin-Gruppe (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 betragen 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-Stufe. Eine längere Exposition führte zu einer Abnahme der RNA-Spiegel um 2 log-Stufen bis Tag 15. In einem Genotyp 1a-Replikon betragen 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

Resistenzen gegen Boceprevir wurden in biochemischen Assays und in Replikonassays beschrieben. In Replikonassays verringerte sich der Wirkungsgrad von Boceprevir (2- bis 16-fach) bei Auftreten der durch folgende resistenzassoziierte Aminosäurevarianten (RAVs) bedingten Hauptresistenzen: V36M, T54A, R155K, A156S und V170A. Ein Wirkungsverlust (>50-fach) wurde bei folgender resistenzassoziierten Aminosäurevariante beschrieben: A156T. Hierzu ist zu bemerken, dass Replikons, die die Variante A156T tragen, eine geringere Fitness zeigen als Replikons, die andere RAV tragen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Boceprevir in *in vitro* NS3-enzymatischen Studien erzielt, wobei ein Wirkungsverlust (2- bis 17-fach) durch RAVs V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S und V170A verursacht wurde. Der Wirkungsverlust in Verbindung mit A156T betrug mehr als das 50-Fache. Der Multiplikationsfaktor für die Steigerung der Resistenz bei Vorliegen doppelter RAV war ungefähr gleich dem Multiplikationsprodukt der Multiplikationsfaktoren der einzelnen RAVs.

Im Rahmen einer kombinierten Auswertung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rück-

fall 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 Virusgenotyp 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 68 % der Patienten mit einer Abnahme der Viruslast um  $< 1 \log_{10}$  in Behandlungswoche 4.

Vor Therapiebeginn waren mittels Population Sequencing bei 7 % 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 plus Ribavirin die Wirksamkeit von Victrelis bei denjenigen Patienten reduziert zu sein, bei denen bei Baseline die Varianten V36M, T54A, 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. Das Vorliegen von RAVs bei Baseline schien bei Patienten unter der Kombinationstherapie von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin nicht in bedeutendem Maße mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert zu sein.

Eine Datenanalyse aus einer laufenden Studie zur Langzeitnachsichtbeobachtung an Patien-

ten dieser Phase-III-Studien, die keine SVR erreichten, untersuchte das Weiterbestehen von RAVs. Die Mehrheit der Patienten (68 %–94 %) hatte RAVs, die im weiteren Verlauf der 6- bis 14-monatigen Nachbeobachtungsphase mittels Population Sequencing nicht mehr nachweisbar waren.

#### 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 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  $\mu$ g/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 (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 ( $\leq 400.000$  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 nachweis-

# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln



bar war, setzten die Therapie zum Zeitpunkt der Visite 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 Visite 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 Nichtnachweisbarkeit<sup>1</sup> 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 respondern auf 28 Wochen (siehe Tabelle 4). Eine Sekundäranalyse der Patienten, die nach der vierwöchigen Lead-in-Phase mit 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.

Siehe Tabelle 4

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.

Tabelle 4

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

Studienkohorten	Victrelis RGT	Victrelis PR48	PR48
<b>Alle Patienten<sup>§</sup></b>	n = 368	n = 366	n = 363
<b>SVR<sup>‡</sup> (in %) (n/N)</b> 95 % CI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
EOT (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 <sup>†</sup> (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. Ethnische Zugehörigkeit der Patienten: 82 % weiße Hautfarbe, 14 % schwarze Hautfarbe, 2 % asiatischer Abstammung, 1 % Mischethnie, 1 % Ureinwohner der USA bzw. Alaskas. Geschlechterverteilung: 60 % männliches und 40 % weibliches Geschlecht.

<sup>†</sup> Die Relapse-Rate bezeichnet den Anteil der Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (EOT) und Nachweis von HCV-RNA bei Nachbeobachtungsende (*End of Follow-up*, EOF), und zwar bei Patienten mit Nichtnachweisbarkeit bei Behandlungsende und Vorliegen von End of Follow-up (EOF)-Daten.

<sup>‡</sup> SVR: Der letzte verfügbare Wert aus bzw. nach Nachbeobachtungswoche (NW) 24. Falls ein solcher Wert nicht vorlag, wurde der Wert aus NW 12 (gemäß dem „carried-forward-Ansatz“) verwendet. Die SVR24-Raten (SVR gemäß dem Ansatz „missing = failure“) waren nahezu identisch. Alle Patienten: 37 % in der Kontrollgruppe, 62 % unter Victrelis RGT, 65 % unter Victrelis PR48.

<sup>§</sup> Die Anzahl der Patienten mit Zirrhose ist begrenzt (n = 40).

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]
<b>Early responder (N = 323)</b>			
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)	–
<b>Late responder (N = 141)</b>			
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)	–

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.

Siehe Tabelle 5

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 28 Wochen für die Dauer der 3-fach-Kombinationstherapie. Daraus ergibt sich eine Gesamt-Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

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 gewichtsgangepasster Dosierung [600–1.400 mg täglich oral aufgeteilt auf zwei Dosen]) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von PR bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die ein Ansprechen auf Interferon zeigten (historisch

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





# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

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. Nichtansprechen) 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 responder*) 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 Nichtnachweisbarkeit<sup>1</sup> 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 6). 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 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 6). 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.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

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

Tabelle 7 zeigt pro Studienarm das dauerhafte virologische Ansprechen bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, die *early responder* (HCV-RNA nicht nachweisbar in BW 8) und *late responder* (HCV-RNA nachweisbar in BW 8, anschließend aber nicht mehr nachweisbar) waren und die bis Woche 36 eine ähnliche Therapie erhielten.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 11

Im Hinblick auf die unzureichende Datenlage wird als konservative Maßnahme bei vorbehandelten *early responder*-Patienten im Vergleich zu den untersuchten 36 Wochen Gesamtdauer (RGT getestet) eine Verlängerung der Gesamtdauer 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).

#### 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 8 auf Seite 11

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 Behandlungsdauer) unwahrscheinlich ist, wird derzeit untersucht.

#### 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( $\tau$ ) 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 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

<sup>1</sup> In klinischen Studien wurde die HCV-RNA im Plasma mittels eines quantitativen PCR-Assays mit einer Nachweisgrenze von 9,3 IE/ml und einer Quantifizierbarkeitsgrenze von 25 IE/ml bestimmt.

Tabelle 6

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)	
<b>Alle Patienten<sup>§</sup></b>	SVR <sup>††</sup> (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 <sup>**</sup> (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)	
<b>Vorheriges Ansprechen auf die Therapie</b>	<b>Vorheriges Nicht-ansprechen<sup>***</sup></b>	SVR <sup>††</sup> (in %), (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT (in %), (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relapse <sup>**</sup> (in %), (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Vorheriger Relapse<sup>†</sup></b>	SVR <sup>††</sup> (in %), (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT (in %), (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relapse <sup>**</sup> (in %), (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
<b>Ansprechen in der Lead-in-Phase<sup>‡</sup> (Rückgang der Viruslast)</b>	<b>Rückgang &lt; 1 log<sub>10</sub></b>	SVR <sup>††</sup> (in %), (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT (in %), (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relapse <sup>**</sup> (in %), (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	<b>Rückgang ≥ 1 log<sub>10</sub></b>	SVR <sup>††</sup> (in %), (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT (in %), (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Relapse <sup>**</sup> (in %), (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

\* 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. Ethnische Zugehörigkeit der Patienten: 85 % weiße Hautfarbe, 12 % schwarze Hautfarbe, 1 % asiatischer Abstammung, < 1 % Mischethnie, < 1 % hawaiianische oder andere pazifische Insulaner. Geschlechterverteilung: 67 % männliches und 33 % weibliches Geschlecht.

\*\* Die Relapse-Rate bezeichnet den Anteil der Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bei Behandlungsende (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.

\*\*\* vorherige Nonresponder = 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 ≥ 2 log<sub>10</sub> erreichten.

† 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.

†† Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR): Der letzte verfügbare Wert aus bzw. nach Nachbeobachtungswoche (NW) 24. Falls ein solcher Wert nicht vorlag, wurde der Wert aus NW 12 gemäß dem „carried-forward-Ansatz“ verwendet. SVR-Raten (SVR gemäß dem Ansatz „missing = failure“): 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 (n = 39).

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 (Vd/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 <sup>14</sup>C-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 Verstoffwechsellung.

#### Elimination

Boceprevir wird mit einer mittleren Plasmahalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) 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 <sup>14</sup>C-Boceprevir wurden ca. 79 % der Dosis über den Stuhl und ca. 9 % über den Urin ausgeschieden, wobei das verabreichte <sup>14</sup>C 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. Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei Patienten mit Leberzirrhose und einem Child-Pugh-Wert > 6 (Klasse B und C; siehe Abschnitt 4.3).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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 Nierenfunktionsstörungen jeglichen Schweregrads sind keine Dosisanpassungen erforderlich.



# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln

Tabelle 7

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

Tabelle 8

Dauerhafte virologische Ansprechraten (SVR) nach *IL28B* rs12979860-Genotyp

Klinische Studie	<i>IL28B</i> rs12979860-Genotyp	PR48* SVR in % (n/N)	Victrelis RGT* SVR in % (n/N)	Victrelis PR48* SVR in % (n/N)
<b>SPRINT-2</b> (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)
<b>RESPOND-2</b> (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.

### Geschlecht

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

### Ethnische Zugehörigkeit

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

### Alter

Eine populationspharmakokinetische Auswertung zu Victrelis ergab, dass das Alter keine offenkundigen 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.

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 1,2-fachen 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 Cellulose  
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 in einer Mehrfachpackung mit 336 (4 Faltschachteln mit jeweils 84) Hartkapseln verpackt sind.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

# VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln



## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/704/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18. Juli 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

07-13-BOC-2011-D-15308-O

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin