

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VICTRELIS 200 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 200 mg boceprevir içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....56 mg
Sodyum lauril sülfat.....12 mg
Kroskarmelloz sodyum.....24 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Her bir kapsülün sarımsı kahverengi, kırmızı mürekkeple "MSD" logosu basılı opak başlığı ve kırmızı mürekkeple "314" basılı kirli beyaz, opak gövdesi vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VICTRELIS (boceprevir), daha önce tedavi görmemiş ya da önceki tedavisi başarısız olmuş kompanse karaciğer hastalığı olan yetişkin hastalarda (18 yaş ve üzeri) peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte genotip 1, Kronik Hepatit C (KHC) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VICTRELIS tedavisi kronik hepatit C tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

VICTRELIS peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte uygulanmalıdır. VICTRELIS ile tedaviye başlamadan önce peginterferon alfa ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgisi incelenmelidir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Tavsiye edilen VICTRELIS dozu, besinlerle (bir öğün veya hafif ara öğün) birlikte günde üç kez oral olarak uygulanan 800 mg'dır. VICTRELIS'in maksimum günlük dozu 2400 mg'dır. Besinlerle birlikte alınmaması, optimalin altında maruz kalım nedeniyle etkinlikte net bir kayıpla ilişkilidir.

Daha önce tedavi görmemiş ya da önceki tedavisi başarısız olmuş sirozu olmayan hastalar

Bazı alt gruplar için aşağıda verilen dozaj tavsiyeleri Faz 3 çalışmalarda incelenen dozajdan farklıdır (bkz. bölüm 5.1).

Tablo 1.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda ya da önceki interferon ve ribavirin tedavisi başarısız olmuş sirozu olmayan hastalarda, Yanıtı Dayalı Tedavi (RGT) kılavuzuna göre tedavi süresi

	DEĞERLENDİRME* (HCV-RNA Sonuçları†)		AKSİYON
	Tedavinin 8. haftasında	Tedavinin 24. haftasında	
Daha Önce Tedavi Edilmemiş Hastalar	Saptanamaz	Saptanamaz	<i>Tedavi süresi= 28 hafta</i> 1. Dört hafta süreyle peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve daha sonra 2. Tedavinin 28. haftasına kadar üç ilacın (peginterferon alfa ve ribavirin [PR] + Victrelis) hepsine devam edin ve 28. haftada tedaviyi tamamlayın.
	Saptanabilir	Saptanamaz	<i>Tedavi süresi= 48 hafta[†]</i> 1. Dört hafta süreyle peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve daha sonra 2. Tedavinin 36. haftasına kadar üç ilacın (PR + Victrelis) hepsine devam edin ve daha sonra 3. Tedavinin 48. haftasına kadar peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve 48. haftada tedaviyi tamamlayın.
Önceki tedavisi başarısız olmuş hastalar	Saptanamaz	Saptanamaz	<i>Tedavi süresi= 48 hafta</i> 1. Dört hafta süreyle peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve daha sonra
	Saptanabilir	Saptanamaz	2. Tedavinin 36. haftasına kadar üç ilacın (PR + Victrelis) hepsine devam edin ve daha sonra 3. Tedavinin 48. haftasına kadar peginterferon alfa ve ribavirin uygulayın ve 48. haftada tedaviyi tamamlayın.

***Durdurma kuralı**
Tedavinin 12. haftasında hastanın hepatit C virüs ribonükleik asit (HCV-RNA) sonuçları 100 IU/ml'ye eşit veya

daha yüksekse üç ilaçlı tedavi kesilmelidir.

Tedavinin 24.haftasında HCV-RNA saptanabilir ise üç ilaçlı tedavi kesilmelidir.

† Klinik çalışmalarda, plazmadaki HCV-RNA Roche COBAS TaqMan 2.0 tayini ile 9.3 IU/ml'lik saptama limiti (LLD) ve 25 IU/mL ölçüm limitiyle (LLQ) ölçülmüştür.

‡Bu rejim sadece daha önceki tedavisi başarısız olmuş ve geç cevap vermiş hastalarda test edilmiştir (bkz.bölüm 5.1).

Tüm sirozlu hastalar ve önceki tedaviye tam yanıtız (null) hastalar:

-Tavsiye edilen tedavi süresi 48 haftadır: 4 hafta ikili tedavi (peginterferon alfa + ribavirin ile) + 44 hafta üçlü tedavi (peginterferon alfa + ribavirin + VICTRELIS ile). (Tüm hastalar için Tablo 1'deki durdurma kuralına bakınız).

- İkili tedavinin uygulandığı ilk 4 haftadan sonra üçlü tedavinin süresi 32 haftadan kısa olmamalıdır. VICTRELIS ile advers olayların riskindeki artış nedeniyle (özellikle anemi) eğer hasta tedaviyi tolere edemezse, tedavinin son 12 haftasında üçlü tedavi yerine ikili tedaviye 12 hafta boyunca devam edilmesi düşünülebilir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1).

Unutulan dozlar

Eğer hasta bir doz almayı unutmuşsa ve bir sonraki dozun alınma zamanına iki saatten daha az zaman kalmışsa, unutulan doz atlanmalıdır.

Eğer hasta bir doz almayı unutmuş ve bir sonraki dozun alınma zamanına iki saat ya da daha fazla zaman varsa, hasta unuttuğu dozu yemekle birlikte almalı ve normal doz takvimini sürdürmelidir.

Doz azaltılması

VICTRELIS dozunun azaltılması önerilmemektedir.

Eğer hastada peginterferon alfa ve/veya ribavirinle potansiyel olarak ilişkili ciddi bir advers reaksiyon varsa peginterferon alfa ve/veya ribavirin dozu azaltılmalıdır. Peginterferon alfa ve/veya ribavirin dozunun nasıl azaltılması ve/veya kesilmesi gerektiği ile ilgili ek bilgi için peginterferon alfa ve ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız. VICTRELIS peginterferon alfa ve ribavirin olmadan uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral olarak yemeklerle (bir öğün veya atıştırma) birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda VICTRELIS dozunda ayarlama gerekmemektedir (bakınız bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda VICTRELIS dozunda ayarlama gerekmemektedir. VICTRELIS dekompanse sirozlu hastalarda çalışılmamıştır (bakınız bölüm 5.2).

Pediatric popülasyon:

18 yaş altındaki pediatik hastalarda VICTRELIS'in güvenilirliği, etkinliği gösterilmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

VICTRELIS klinik çalışmalarındaki 65 yaş ve üzeri hasta sayısı, yanıtın daha genç hastalara göre farklı olup olmadığını belirlemek için yetersizdir. Diğer klinik deneyimler yaşlı ve genç hastalar arasındaki yanıt bakımından farkları tespit etmemiştir (bakınız bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde VICTRELIS, şu durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde ya da içerdiği yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Otoimmün hepatiti olan hastalar.
- Atılımı için CYP3A4/5'e yüksek derecede bağlı olan ve oral olarak uygulanan midazolam ve triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, tirozin kinaz inhibitörleri ve ergot türevleri (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin) gibi yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olduğu ilaçlarla eş zamanlı uygulama (bakınız bölüm 4.5)
- Hamile olan kadınlar (bakınız bölüm 4.6).

Ek bilgi için peginterferon alfa ve ribavirin kısa ürün bilgisine bakınız.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Anemi**

Peginterferon alfa/ribavirin tedavisi ile birlikte tedavinin 4. haftasında aneminin başladığı rapor edilmiştir. VICTRELIS'in peginterferon alfa ve ribavirine eklenmesi serum hemoglobin konsantrasyonlarında tedavinin 8. haftasında kontrol koluna göre kıyasla yaklaşık 1 g/dl ek düşüş ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi öncesinde ve tedavinin 4. haftasında, tedavinin 8. haftasında ve bundan sonra klinik olarak uygun olduğu zamanlarda tam kan sayımları alınmalıdır. Eğer hemoglobin < 10 g/dl (veya <6.2 mmol/l) ise anemiye yönelik tedavi gerekebilir (bakınız bölüm 4.8).

Ribavirin dozunun azaltılması ve/veya geçici bir süre ara verilmesi veya kesilmesi ile ilgili talimatlar için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Nötropeni

Peginterferon alfa-2b'ye ve ribavirine Victrelis eklenmesi, sadece peginterferon alfa-2b ve ribavirine kıyasla daha yüksek nötropeni ve Derece 3-4 nötropeni insidanslarına yol açmıştır (bkz.bölüm 4.8).

Victrelis içeren kollarda şiddetli veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonların sıklığı kontrol koluna göre daha yüksek olma eğilimi gösterir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce ve ardından düzenli olarak nötrofil sayımları değerlendirilmelidir. Enfeksiyonların derhal değerlendirilip tedavi edilmesi önerilir.

Peginterferon alfa-2b'ye kıyasla peginterferon alfa-2a ile kombine kullanım

Peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile Victrelis kombinasyonu karşılaştırıldığında, peginterferon alfa-2a ve ribavirin ile Victrelis kombinasyonu daha yüksek nötropeni oranı (derece 4 nötropeni dahil) ve daha yüksek enfeksiyon oranıyla ilişkilendirilmiştir.

Peginterferon alfa Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Drospirenon-içeren ilaçlar

Hiperkalemiye zemin hazırlayan durumları olup drospirenon-içeren ilaçlar alan hastalar ya da potasyum tutucu diüretikler alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Alternatif kontraseptifler düşünülmelidir (bakınız bölüm 4.5)

Önceki tedaviye tam yanıtız hastalarda kullanım

Tedavinin 4. haftasında, tedavi dönemindeki virolojik cevaplarına dayanarak seçilen önceki tedaviye tam yanıtız hastaların geriye dönük bir analizine (peginterferon alfa/ribavirin başlangıç dönemi kullanılarak) göre bu tip hastalar ikili tedaviye Victrelis eklenmesinden bazı yararlar görebilirler. Ancak bu yarar geriye dönük yapılan analizlerle güvenilir şekilde saptanamaz. Ayrıca, önceki tedaviye tam yanıtız hastaların optimal tedavisi henüz belirlenmemiştir ve gelecekte antiviral kombinasyonu gerektirebilir.

HCV proteaz monoterapisi

Klinik çalışma sonuçlarına dayanarak VICTRELIS anti-HCV tedavileri ile kombine olarak kullanılmadığı takdirde dirençli suşların oluşumunda yüksek olasılıkla artışa neden olacağından, tek başına kullanılmamalıdır. (bakınız bölüm 5.1).

VICTRELIS tedavisinin, VICTRELIS ile yeniden tedavi de dahil olmak üzere ardışık uygulanan HCV proteaz inhibitörlerinin aktivitesi üzerinde nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir.

Nadir kalımsal bozuklukları olan hastalarda kullanım

VICTRELIS laktoz içerir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Eş zamanlı HIV enfeksiyonu olan hastalarda kullanım

Kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisinde tek başına ya da peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde Victrelis'in güvenilirlik ve etkinliği İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve HCV ile eş zamanlı enfekte olmuş hastalarda tespit edilmemiştir. Sağlıklı kişilerde antiretroviral ajanlarla ilaç etkileşimleri hakkında veriler için Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Formları Tablo 2'ye bakınız.

Eş zamanlı HBV enfeksiyonu olan hastalarda kullanım

Kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisinde tek başına ya da peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde Victrelis'in güvenilirlik ve etkililiği hem hepatit B Virüsü (HBV) hem de HCV ile enfekte olmuş hastalarda çalışılmamıştır.

Organ nakli yapılan hastalarda kullanım

Kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisinde tek başına ya da peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde Victrelis'in güvenilirlik ve etkililiği karaciğer ya da diğer organ nakli yapılmış hastalarda çalışılmamıştır.

Genotip 1 dışında HCV genotiplerine sahip hastalarda kullanım

Genotip 1 dışındaki kronik hepatit C genotiplerinin tedavisinde tek başına ya da peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde Victrelis'in güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır.

Daha önce bir HCV proteaz inhibitörüyle tedavisi başarısız olmuş hastalarda kullanım

Kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisinde tek başına ya da peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde Victrelis'in güvenlilik ve etkililiği daha önce Victrelis veya diğer HCV proteaz inhibitörleriyle tedavinin başarısız olduğu hastalarda çalışılmamıştır.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri

Victrelis ile birlikte güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Proaritmik etkiler

Mevcut veriler (bkz. bölüm 5.3) QT aralığında uzama riski (uzun konjenital QT, hipokalemi) taşıyan hastalarda dikkatli kullanıma işaret etmektedir.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her kapsülde 12,00 mg sodyum lauril sülfat ve 24,00 mg kroscarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VICTRELIS güçlü bir CYP3A4/5 inhibitörüdür. Primer olarak CYP3A4/5 ile metabolize olan ilaçlar, VICTRELIS ile birlikte uygulandıklarında bu ilaçlara maruziyet artabilir, bu da terapötik ve advers etkilerini arttırabilir veya uzatabilir. (bakınız Tablo 2). VICTRELIS CYP450'nin diğer enzimlerini inhibe etmez veya indüklemey.

Boceprevirin *in vitro* koşullarda P-gp ve meme kanseri dirençli proteinin (BCRP) bir sübstratı olduğu gösterilmiştir. Bu taşıyıcıların inhibitörlerinin boceprevirin konsantrasyonlarını yükseltme potansiyeli vardır; bu etkileşimlerin klinik sonuçları bilinmemektedir.

VICTRELIS kısmi olarak CYP3A4/5 ile metabolize edilir. VICTRELIS'in CYP3A4/5'i indükleyen ya da inhibe eden ilaçlarla birlikte uygulanması VICTRELIS'e maruziyeti arttırabilir ya da düşürebilir (bkz. bölüm 4.4). VICTRELIS'in peginterferon alfa ve ribavirin ile kombine olarak, atılımı CYP3A4/5'e yüksek oranda bağımlı olan ilaçlarla (midazolam ve triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin ve tirozin kinaz inhibitörleri ve dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovinin gibi ergot türevleri) artmış plazma konsantrasyonları ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olan, oral yolla uygulanan ilaçlarla birlikte eş zamanlı uygulandığında kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Boceprevir esas olarak aldoketo redüktaz (AKR) ile metabolize edilir. AKR inhibitörleri olan diflunisal ve ibuprofen ile yürütülen ilaç etkileşim çalışmalarında, boceprevire maruz kalım klinik yönden anlamlı derecede artmamıştır. Victrelis AKR inhibitörleriyle birlikte uygulanabilir.

Victrelis'in rifampisin veya antikonvülsanlar (örn. fenitoin, fenobarbital veya karbamazepin) ile eş zamanlı uygulanması boceprevirin plazmadaki maruz kalımını önemli ölçüde

azaltabilir. Hiçbir veri bulunmadığından, boceprevirin bu ilaçlarla kombinasyonu önerilmez. (bkz. bölüm 4.4).

Amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin ve bazı nöroleptikler gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte uygulamada dikkatli olunmalıdır.

Tablo 2.
Farmakokinetik etkileşim verileri

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim* (ileri sürülen etki mekanizması, biliniyor ise)	Eş zamanlı uygulama için öneriler
ANTI-ENFEKTİFLER		
Antifungaller		
Ketokonazol (ketokonazol 400 mg günde iki kez + VICTRELIS 400 mg tek doz)	boceprevir AUC ↑ %131 boceprevir C _{max} ↑ %41 boceprevir C _{min} N/A	VICTRELIS ile ketokonazol veya azol sınıfı antifungaller (itrakonazol, posakonazol vorikonazol) kombine kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
İtrakonazol, Posakonazol, Vorikonazol	Çalışılmamıştır.	
Antiretroviral		
Nükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörü (NRTI)		
Tenofovir (tenofovir 300 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir AUC ↔ %8** boceprevir C _{max} ↔ %5 boceprevir C _{min} ↔ %8 tenofovir AUC ↔ %5 tenofovir C _{max} ↑ %32	VICTRELIS ya da tenofovir için doz ayarlaması gerekmemektedir.
Nükleozid Olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)		
Efavirenz (efavirenz 600 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir AUC ↔ %19** boceprevir C _{max} ↔ %8 boceprevir C _{min} ↓ %44 efavirenz AUC ↔ %20 efavirenz C _{max} ↔ %11	VICTRELIS'in plazma konsantrasyonları efavirenz ile birlikte uygulandığında düşer. VICTRELIS konsantrasyonlarında gözlenen bu düşüşün klinik sonucu direkt olarak değerlendirilmemiştir
HIV Proteaz İnhibitörü (PI)		
Ritonavir (ritonavir 100 mg/gün + VICTRELIS 400 mg günde üç kez)	boceprevir AUC ↔ %19 boceprevir C _{max} ↓ %27 boceprevir C _{min} ↔ %4	Proteaz inhibitörleriyle birlikte güçlendirici olarak ritonavir kullanımına dair veri yoktur. Teorik olarak, VICTRELIS ile PI'ler/ritonavir kombinasyonunun klinik yönden anlamlı etkileşimlere yol açması beklenmez. Ancak ilave veriler elde edilene kadar, VICTRELIS ile birlikte HIV proteaz inhibitörleri/ritonavir uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır.
Atazanavir/Ritonavir (atazanavir 300 mg/gün + ritonavir 100 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	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	Atazanavir/ritonavir ile VICTRELIS'in birlikte uygulanması tavsiye edilmez.

Darunavir/Ritonavir (günde iki kez darunavir 600 mg + günde iki kez ritonavir 100 mg + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	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	Darunavir/ritonavir ile VICTRELIS'in birlikte uygulanması tavsiye edilmez.
Lopinavir/Ritonavir (günde iki kez lopinavir 400 mg + günde iki kez ritonavir 100 mg + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	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	Lopinavir/ritonavir ile VICTRELIS'in birlikte uygulanması tavsiye edilmez.
İntegriz inhibitörü		
Raltegravir	Çalışılmamıştır	Teorik olarak, VICTRELIS ile raltegravir kombinasyonunun klinik yönden anlamlı etkileşimlere yol açması beklenmez. Boceprevir sadece ritonavir ile birlikte uygulandığında, boceprevir konsantrasyonları azalır.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Drospirenon/Etinil östradiol: (drospirenon 3 mg/gün + etinil östradiol 0.02 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	drospirenon AUC ↑ %99 drospirenon C _{max} ↑ %57 etinil östradiol AUC ↓ %24 etinil östradiol C _{max} ↔ (drospirenon - CYP3A4/5 inhibisyonu)	Hiperkalemiye zemin hazırlayan durumları olup drospirenon-içeren ilaçlar alan hastalar ya da potasyum tutucu diüretikler almakta olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. (bakınız bölüm 4.4) Bu hastalarda alternatif kontraseptifler düşünülmelidir
SEDATİFLER		
Midazolam (oral uygulama) (4 mg tekli oral doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	midazolam AUC ↑ %430 midazolam C _{max} ↑ % 177 (CYP3A4/5 inhibisyon)	Oral midazolam ile oral triazolamın VICTRELIS ile eş zamanlı uygulanması kontraendikedir (bakınız bölüm 4.3).
Triazolam (oral uygulama)	Etkileşim çalışılmamıştır (CYP3A4/5 inhibisyonu)	

Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenöz uygulama)	Etkileşim çalışılmamıştır (CYP3A4/5 inhibisyonu)	VICTRELIS intravenöz benzodiazepinlerle (alprazolam, midazolam, triazolam) ile birlikte eş zamanlı uygulandığında solunum depresyonu ve/veya uzamış sedasyon için yakından izleme yapılmalıdır. Benzodiazepin dozunda ayarlama düşünülmelidir.
İmmün supresifler	Çalışılmamıştır	Terapötik penceresi dar olan CYP3A4/5 substratları (örn., takrolimus, siklosporin) ile birlikte VICTRELIS uygulanırken moniterizasyon önerilir. Bireysel olarak hastalarda VICTRELIS başlandığında veya durdurulduğunda, klinik yönden etkili kan düzeylerini garantilemek için hastanın aldığı immün supresif ajanın dozunda ilave titrasyon gerekebilir.
Statinler (örn., simvastatin ve atorvastatin)	Çalışılmamıştır	Terapötik penceresi dar olan CYP3A4/5 substratları simvastatin veya atorvastatin ile birlikte VICTRELIS uygulanırken tedavinin moniterizasyon önerilir. Bireysel olarak hastalarda VICTRELIS başlandığında veya durdurulduğunda, klinik yönden etkili kan düzeylerini garantilemek için hastanın aldığı statin dozunda ilave titrasyon gerekebilir.
Metadon	Çalışılmamıştır	Terapötik penceresi dar olan CYP3A4/5 substratları ile birlikte VICTRELIS uygulanırken tedavinin moniterizasyon önerilir. Bireysel olarak hastalarda VICTRELIS başlandığında veya durdurulduğunda, klinik yönden etkili kan düzeylerini garantilemek için hastanın aldığı metadon dozunda ilave titrasyon gerekebilir.
<p>*VICTRELIS'in diğer tıbbi ürünlerle etkileşimi (eş zamanlı kullanılan ilaç ile kombinasyon halinde VICTRELIS/ tek başına VICTRELIS'in ortalama oran tahminindeki değişim): ↓ ortalama oran tahmininde > %20'lik bir düşüşe eşittir > ; ↑ ortalama oran tahmininde > %25'lik bir artışa eşittir; etki yok (↔)ortalama oran tahmininde ≤ %20'lik bir düşüşe eşittir ya da ortalama oran tahmininde ≤ % 25'lik bir artışa eşittir.</p> <p>** 0-8 saat</p>		

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Ribavirin ve peginterferon alfa ile kombinasyon halinde VICTRELIS, gebe kadınlarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3). Ek bilgi için ribavirin ve peginterferon alfa Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar veya böyle bir potansiyele sahip bir eşi olan erkek hastalar yalnızca etkin bir doğum kontrol yöntemi kullandıkları sürece tedavi edilmelidirler.

Gebelik dönemi

VICTRELIS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Sıçan ve tavşanlarda fetal gelişim üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir. (bakınız bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Boceprevir ve metabolitleri sıçanlarda anne sütüne geçer (bakınız bölüm 5.3). Boceprevirin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yeni doğan/bebekler üzerindeki risk gözardı edilemez.

Emzirmeyi bırakmak ya da VICTRELIS ile tedaviyi kesmek/kaçınmak konusundaki kararın çocuk için emzirmenin yararı ile kadın için tedavinin yararı hesaba katılarak verilmesi gerekmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

VICTRELIS'in insanlarda fertilite üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda fertilite ve Sertoli hücreleri üzerinde etkiler gözlenmiş, ancak farelerde ve maymunlarda bu etkiler gözlenmemiştir. Klinik veriler (meni analizleri ve inhibin B düzeyleri [Sertoli hücreleri tarafından üretilen ve testis fonksiyonunun ikame markeri olarak kullanılan bir glikoprotein]), testis fonksiyonunda değişikliğe dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır. Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler boceprevir/metabolitlerinin fertilite üzerine olan ve geri-dönebilen etkisini göstermektedir (bakınız bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VICTRELIS, peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombinasyon tedavisi bazı hastaların araç ve makine kullanımına etki edebilir. Baş dönmesi, yorgunluk, senkop, kan basıncı değişimleri ve bulanık görmenin rapor edildiği konularında, hastaların bilgilendirilmesi gerekmektedir (bakınız bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

VICTRELISin peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombinasyonu için yaklaşık 1,500 hastadan alınan güvenilirlik profili daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan iki klinik

çalışma ve önceki tedavisi başarısız olmuş hastalarda yapılan bir klinik çalışmadan toplanmış güvenilirlik verilerine dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1).

En sık rapor edilen advers reaksiyonlar yorgunluk, anemi (bkz. bölüm 4.4), bulantı, baş ağrısı ve tat duyumunda bozukluktur.

Doz azaltımının en yaygın nedeni, tek başına peginterferon alfa 2-b ve ribavirin alan hastalara kıyasla peginterferon alfa 2-b ve ribavirin ile VICTRELIS kombinasyonu alan hastalarda daha sık görülen anemidir.

Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfına göre aşağıda listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içerisindeki advers reaksiyonlar sıklık başlığı altında şu kategorilerde listelenmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$).

Klinik çalışmalar sırasında VICTRELIS'in peginterferon alfa -2b ve ribavirin kombinasyonu ile rapor edilmiş advers reaksiyonlar;

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Bronşit*, selülit*, herpes simpleks, influenza, oral fungal enfeksiyon, sinüzit

Yaygın olmayan: Gastroenterit*, pnömoni*, stafilokok enfeksiyonu*, kandidiyazis, kulak enfeksiyonu, fungal deri enfeksiyonu, nazofarenjit, onikomikoz, farenjit, solunum yolu enfeksiyonu, rinit, deri enfeksiyonu, idrar yolları enfeksiyonu

Seyrek Epiglotit*, otitis media, sepsis

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kist ve polipler dahil)

Seyrek Tiroid neoplazmı (nodüller)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Çok yaygın: Anemi*, nötropeni*

Yaygın: Lökopeni*, trombositopeni*

Yaygın olmayan: Hemorajik diyatez, lenfadenopati, lenfopeni

Seyrek Hemoliz

İmmün sistem bozuklukları

Seyrek Sarkoidoz*, akut olmayan porfiri

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Guatr, hipotiroidi

Yaygın olmayan: Hipertiroidi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok Yaygın: İştah azalması*

Yaygın: Dehidrasyon*, hiperglisemi*, hipertrigliseridemi, hiperürisemi

Yaygın olmayan: İştah bozukluğu, diyabet, gut, hiperkalsemi, hipokalemi*

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın:

Yaygın:

Yaygın olmayan:

Seyrek:

Anksiyete*, depresyon*, uykusuzluk, iritabilite
Duygulanımda labilite, ajitasyon, libido bozukluğu,
duygu durum değişikliği, uyku bozukluğu
Anormal davranış, agresyon*, öfke, apati,
konfüzyon, homisidal idasyon (cinayet düşüncesi)*,
mental durum değişiklikleri, panik atak*, paranoya*,
huzursuzluk, madde kullanımı*, intihar düşüncesi*,
agresyon*

Bipolar bozukluk*, tamamlanmış intihar*, işitsel
halüsinasyon, görsel halüsinasyon, psikiyatrik
dekompensasyon, intihar girişimi*

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın:

Yaygın:

Yaygın olmayan:

Seyrek :

Göz hastalıkları

Yaygın:

Yaygın olmayan:

Seyrek :

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

Yaygın olmayan:

Kalp hastalıkları

Yaygın:

Yaygın olmayan:

Seyrek:

Baş dönmesi*, baş ağrısı*

Amnezi, dikkat dağınıklığı, hipostezi*, bellek
bozuklukları, migren, parestezi*, parosmi, senkop*,
tremor, vertigo

Kognitif bozukluk, hiperestazi, letarji, bilinç kaybı,
mental bozukluk, nöralji, periferik nöropati*,
presenkop

Serebral iskemi*, ensefelopati

Göz kuruluğu, retinal eksüda, bulanık görme, görme
bozukluğu

Gözde anormal his, konjüktival kanama, konjüktivit,
göz ağrısı, göz kaşınması, göz şişmesi, göz ödemi,
göz yaşları artışı, oküler hiperemi, fotofobi, retinal
iskemi*, retinopati*

Papilla ödemi,

Tinnitus

Sağırılık*, kulak rahatsızlığı, işitme bozukluğu

Palpitasyon

Aritmi, kardiyovasküler hastalık, taşikardi*

Akut miyokard enfarktüsü*, atriyal fibrilasyon*,
koroner arter hastalığı*, perikardiyal efüzyon,
perikardit*

Damar hastalıkları

Yaygın:

Yaygın olmayan:

Seyrek :

Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları

Çok yaygın:

Yaygın:

Hipertansiyon, hipotansiyon*

Derin ven trombozu*, sıcak basması, solukluk,
periferik soğukluk

Venöz tromboz

Öksürük*, dispne*

Epistaksis, nasal konjesyon, orofarenkste ağrı,
solunum yolu konjesyonu, sinüs konjesyon, hırıltılı
solunum

Yaygın olmayan:

Boğaz kuruluğu, disfoni, üst hava yolu sekresyonunda artış, orofarenkste blister oluşumu, plevra iltihabına bağlı ağrı*, pulmoner emboli*

Seyrek :

Ortopne, plevral fibroz*, solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Diyare*, ağız kuruluğu, disgozi, bulantı*, kusma*

Yaygın:

Abdominal rahatsızlık, abdominal distansiyon, abdominal ağrı*, üst karın ağrısı*, anorektal rahatsızlık, aftöz stomatit, dudakların iltihabı, kabızlık*, dispepsi, flatulens, gastroözefagal reflü hastalığı*, glossodini, hemoroid*, ağız ülseri, oral ağrı, stomatit, diş bozuklukları

Yaygın olmayan:

Alt abdominal ağrı*, anal kaşıntı, kolit, disfaji, feçeste renk değişikliği, sık barsak hareketleri, gastrit*, diş eti kanaması, diş eti ağrısı, diş eti iltihabı, glossit, dudak kuruluğu, odinofaji, pankreatit*, proktalji, rektal kanama, aşırı tükürük sekresyonu, diş hassasiyeti, dilde renk değişikliği, dil ülserasyonu, diş bozuklukları

Seyrek :

Pankreas yetmezliği

Hepatobiliyer bozukluk

Yaygın olmayan:

Hiperbilirubinemi

Seyrek :

Kolesistit*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:

Alopesi, cilt kuruluğu, kaşıntı, döküntü

Yaygın :

Dermatit, egzema, eritem, hiperhidroz, gece terlemesi, periferik ödem, psöriyazis, eritamatoz döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, papular döküntü, kaşıntılı döküntü, deri lezyonu

Yaygın olmayan:

Işığa duyarlılık reaksiyonu, deri ülseri, ürtiker

Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:

Artalji, miyalji

Yaygın:

Sırt ağrısı*, kas spazmları, kas zayıflığı, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı*

Yaygın olmayan:

Artrit, kemik ağrısı, eklemlerde şişlik, kas iskelet göğüs ağrısı*, kas iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın:

Pollakiüri

Yaygın olmayan:

Dizüri, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın:

Eretil disfonksiyon

Yaygın olmayan:

Amenore, menoraji, metroraji

Seyrek:

Aspermi

Genel bozuklukları ve uygulama yeri ile ilgili sorunlar

Çok yaygın:

Asteni*, üşüme, yorgunluk*, influenza benzeri hastalık, preksi*

Yaygın:

Göğüs rahatsızlığı*, göğüs ağrısı*, vücut ısısı

değişikliği hissi, kırıklık*, mukozalarda kuruluk, ağrı
Yaygın olmayan: Anormal hissetme, iyileşme bozukluğu, kalp kaynaklı olmayan göğüs ağrısı

Araştırmalar

Çok yaygın:

Kilo kaybı

Yaygın olmayan:

Kardiyak üfürüm, kalp atım hızı artışı

* Klinik araştırma hastalarında araştırıcı tarafından ciddi olarak değerlendirilebilen advers reaksiyonları kapsamaktadır.

† VICTRELIS peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte reçetelendiğinden, lütfen peginterferon alfa ve ribavirin Kısa Ürün Bilgisilerine bakınız.

‡ VICTRELIS oral olarak uygulandığından enjeksiyon yeri reaksiyonları dahil edilmemiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Anemi (bkz. bölüm 4.4)

Anemi, VICTRELIS ile peginterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %49'una karşılık tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi edilen hastaların %29'unda görülmüştür. VICTRELIS hemoglobin konsantrasyonunda yaklaşık 1 g/dl ek bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Hemoglobin değerlerinde başlangıçtan itibaren ortalama azalmalar, önceden tedavi almış hastalarda, daha önce hiç tedavi almamış hastalarla karşılaştırıldığında daha fazladır. Anemi/hemolitik anemi nedeniyle doz modifikasyonları VICTRELIS ile peginterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda (%26) tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi edilen hastalara (%13) göre iki kat daha sık gerçekleşmiştir. Klinik çalışmalarda anemi tedavisi için eritropoietin alan hastaların oranı Victrelis-içeren kollarda %43 (667 /1,548) iken, tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi edilen hastalarda %24 olarak bildirilmiştir (131/547). Anemik hastaların büyük kısmı hemoglobin düzeyleri ≤ 10 g/dl (veya 6.2 mmol/l) olduğunda eritropoietin almıştır. Anemi yönetimi için transfüzyon alan hastaların oranı VICTRELIS-içeren kollarda %3 olmasına karşın tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan koldaki hastalarda $< \%1$ 'dir.

Nötrofiller

Düşük nötrofil sayısı olan hastaların oranı VICTRELIS içeren kollarda, tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan koldaki hastalara oranla daha yüksek olmuştur. Grade 3-4 nötropeni (nötrofil sayısı $< 0.75 \times 10^9 /l$) gelişen hastaların oranı peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile birlikte VICTRELIS ile tedavi edilen hastalarda (%29) plasebo alan hastalara göre daha yüksekti (%17). Peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile VICTRELIS kombinasyonu alan hastaların %7'sinde ve peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan hastaların sadece %4'ünde nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9 /l$ idi. (Grade 4 nötropeni).

Peginterferon alfa-2a ile kombine kullanım için bölüm 4.4'deki spesifik bölüme bakınız.

Trombositler

Trombosit sayısı Victrelis-içeren kollardaki hastalarda (%3) tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan koldaki hastalara kıyasla azalmıştır (%1). Her iki tedavi kolunda, sirozlu hastaların Grade 3-4 trombositopeni yaşama riski sirozu olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Diğer laboratuvar bulguları

Victrelis'in peginterferon alfa-2b ve ribavirine eklenmesiyle tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirine kıyasla yüksek ürik asit, trigliseridler ve total kolesterol insidans artmıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerde günlük 3600 mg dozlar istenmeyen herhangi bir semptomatik etkiye neden olmadan 5 gün süreyle alınmıştır.

VICTRELIS doz aşımı için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. VICTRELIS doz aşımının tedavisi, yaşamsal bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içermelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proteaz inhibitörü
ATC kodu: J05AE12

Etki mekanizması

Boceprevir bir HCV NS3 proteaz inhibitörüdür. Boceprevir, HCV ile enfekte olmuş konak hücrelerde, viral replikasyonu inhibe etmek için, NS3 proteaz aktif bölge serinine (Ser139) bir (alfa)-ketoamid fonksiyonel grup üzerinden, kovalent, ancak geri dönüşümlü olarak bağlanır.

Hücre kültüründeki antiviral aktivite

Boceprevirin antiviral aktivitesi, yavaş bağlanan NS3 proteaz inhibitörlerine yönelik bir biyokimyasal tayinde ve genotip 1a ve 1b HCV replikon sisteminde değerlendirilmiştir. 72 saatlik hücre kültüründe farklı genotip 1b replikonlarına karşı boceprevirin IC₅₀ ve IC₉₀ değerleri sırasıyla 200-600 nM ve 400-900 nM'dir. Tedavi süresiyle ilgili olarak, Replikon RNA kaybı ilk sırada gerçekleşiyor gibi görünmektedir. IC₉₀ düzeyinde 72 saatlik tedaviyle, replikon RNA'da 1-log düşüş meydana gelmiştir. Uzun süreli maruz kalma sonucunda, 15. günde RNA seviyelerinde 2-log azalma meydana gelmiştir. Bir Genotip 1a replikonunda, boceprevirin IC₅₀ ve IC₉₀ değerleri sırasıyla 900 nM ve 1400 nM'dir.

Replikon RNA'da %90 süpresyon sağlayan farklı boceprevir ve interferon alfa-2b kombinasyonlarıyla etkinlik artışı göstermiştir; sinerji ya da antagonizma tespit edilmemiştir.

Direnç

Boceprevir'e direnç, biyokimyasal ve replikon tayinlerinde karakterize edilmiştir. Replikon tayinlerinde, majör direnç-ilişkili amino asit varyantları (RAV'lar: V36M, T54A, R155K, A156S ve V170A) nedeniyle boceprevirin potansi azalmıştır (2-16 kat). Direnç-ilişkili aminoasit varyant (A156T) ile etki kaybı (> 50 kat) gözlenmiştir. Dikkat çekici olarak, A156T varyantını taşıyan replikonlar diğer RAV'ları taşıyan replikonlara göre daha az kalıcıdır. Benzer sonuçlar *in vitro* NS3 enzim çalışmalarında boceprevir ile elde edilmiş ve V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S ve V170A RAV'larıyla potens 2-17 kat, A156T ile 50 kattan fazla azalmıştır. A156T ile ilişkili potens kaybı 50 kattan fazlaydı. İki RAV için dirençte misli artış, RAV'lardan her birinde dirençte misli artışların çarpımına yaklaşık olarak eşittir.

Daha önce tedavi edilmemiş hastaların ve önceki tedavisi başarısız olmuş, dört hafta peginterferon alfa-2b ve ribavirini takiben peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombine halde günde üç kez boceprevir S 800 mg alan hastaların iki Faz III çalışmadaki toplu veri analizinde başlangıçtan sonra (post-baseline) RAV'lar tüm hastaların %15'inde tespit edildi. Analiz edilen numunelerde, boceprevir ile tedavi edilip kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilemeyen hastaların %53'ünde başlangıçtan sonra RAV tespit edildi.

Bu hastalarda en sık tespit edilen (hastaların >%25'inde) başlangıç sonrası RAV'lar genotip 1a virüsleriyle enfekte hastalarda V36M (%61) ve R155K (%68) ve genotip 1b virüsleriyle enfekte hastalarda T54A (%42), T54S (%37), A156S (%26) ve V170A (%32) aminoasit substitüsyonlarıydı.

Boceprevir ile tedavi edilen hastalarda, interferona yanıt verme,(tedavinin 4. haftasında viral yükte $\geq 1\text{-log}_{10}$ düşüş olarak tanımlanır) daha az sayıda RAV'ların saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur, yanıt veren hastaların %6'sında RAV'lar bulunmaktadır, buna karşılık tedavinin 4. haftasında viral yükündeki düşüş $< 1\text{-log}_{10}$ olan hastalarda (düşük interferon yanıtı) bu oran %41'dir. Boceprevir ile tedavi edilip KVY'ye ulaşamamış ve başlangıç sonrası numuneleri RAV'lar için analiz edilen hastalarda, interferona yanıt verenlerde daha az sayıda RAV'ların tespit edilmiştir, bu hastaların %31'inde başlangıçtan sonra RAV'lar bulunmasına karşın tedavinin 4. haftasında viral yükte $< 1\text{-log}_{10}$ düşüş olan hastaların %68'inde RAV'lar gözlenmiştir.

Popülasyon dizi analiziyle başlangıçta hastaların %7'sinde RAV'lar saptanmıştır. Genel olarak, peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile boceprevir kombinasyonu alan hastalarda başlangıçta RAV'ların varlığı ile tedavi yanıtı arasında dikkate değer bir ilişki mevcut gibi görünmemektedir.

Ancak, 4 haftalık öncü tedavi döneminde peginterferon alfa-2b/ribavirine zayıf yanıt veren hastalar arasında, başlangıçta V36M, T54A, T54S, V55A veya R155K varyantlarının saptandığı hastalarda boceprevirin etkinliği azalmış gibi görünüyordu. Başlangıçta bu varyantlara sahip olan ve peginterferon alfa-2b/ribavirine azalmış yanıt veren hastalar boceprevir ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'ini oluşturuyordu. boceprevir ile kombine peginterferon alfa-2b/ribavirin alan hastalarda başlangıçta RAV'ların varlığı ile tedavi yanıtı arasında dikkate değer bir ilişki mevcut gibi görünmemektedir.

Bu Faz III çalışmalarda KVY'ye ulaşamamış hastalardan devam eden, uzun süreli bir takip çalışması RAV'ların kalıcılığını incelemiştir. Tedaviden sonraki 6-14 aylık dönemde hastaların büyük kısmında (%68-94) RAV'lar popülasyon dizi analiziyle incelendiğinde saptanamayacak kadar azalmıştır.

Etkinlik

Boceprevirin kronik hepatit C (genotip 1) enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliği, daha önce tedavi edilmemiş (SPRINT-2) ya da önceki tedavisi başarısız olmuş (RESPOND-2) yaklaşık 1,500 yetişkin hastada, Faz III klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da boceprevirin, mevcut standart tedaviye (peginterferon alfa ve ribavirin) eklenmesi kalıcı viral yanıt (KVY) oranlarını tek başına standart tedaviye göre anlamlı derecede arttırmıştır. İki öncü çalışmanın verileri arasında köprü kuran geriye dönük analizlerin, bazı hasta alt gruplarında çalışılan rejimden farklı bir pozolojinin tavsiye edilmesine yol açtığı dikkate alınmalıdır.

Daha önce tedavi edilmemiş hastalar

SPRINT-2 (P05216), PR [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta subkutan yolla ve ribavirinin vücut ağırlığına dayalı dozu (600-1,400 mg/gün oral yolla, günde iki doza bölünmüş)] ile kombine olarak günde üç kez oral boceprevir 800 mg'nin iki tedavi rejimi saptanabilir HCV-RNA düzeylerine sahip, kronik hepatit C (HCV genotip 1) enfeksiyonu olan ve daha önce interferon alfa tedavisi almamış hastalarda tek başına PR ile karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo- kontrollü bir çalışmadır. Hastalar iki kohorta (Kohort 1 N=938/Siyah ırk olmayan ve Kohort 2/Siyah ırk N=159) 1:1:1 oranında randomize edildiler ve HCV genotipine (1a ya da 1b) ve HCV-RNA viral yüküne ($\leq 400,000$ IU/ml'ye karşı $> 400,000$ IU/ml) göre aşağıdaki üç tedavi kolu dengeli olarak dağıtıldılar.

- 48 hafta süresince Peginterferon alfa-2b + ribavirin (PR48 hafta).
- 4 hafta Peginterferon alfa-2b + ribavirin ardından 24 hafta boyunca günde üç kez boceprevir 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin. Hastalar daha sonra tedavinin 8. haftasında yanıtı dayalı tedaviye göre (boceprevir-RGT) farklı tedavi rejimlerine devam ettiler. Bu tedavi kolundaki tüm hastalar 24 hafta boceprevir tedavisi aldılar.

◀ Tedavinin 8. haftasında saptanamayan HCV-RNA'sı olan (erken yanıt verenler) ve tedavinin 24. haftasına kadar HCV RNA negatif kalan hastalarda tedavi kesildi ve tedavinin 28. haftasına kadar takibe alındılar.

◀ Tedavinin 8. haftasında ya da sonraki herhangi bir tedavi haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olan ancak tedavinin 24. haftasında HCV RNA negatif olan (geç yanıt veren), hastaların tedavisi 28. haftada, körlenmiş bir şekilde plaseboya değiştirildi ve ek olarak 20 hafta boyunca peginterferon alfa-2b + ribavirin tedavisi aldılar, toplam tedavi süresi 48 haftaya tamamlandı.

- Dört hafta peginterferon alfa-2b + ribavirini takiben 44 hafta boyunca günde üç kez VICTRELIS 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin (VICTRELIS-PR 48 hafta).

Tedavinin 24. haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olan tüm hastaların tedavisi kesildi.

Kalıcı viral Yanıt (KVY) takip döneminin 24. haftasında saptanamayan HCV-RNA olarak tanımlandı.

Boceprevirin peginterferon alfa-2b ve ribavirine eklenmesi, herhangi bir çalışma ilacından en az bir doz almış olan randomize hastalarda (Tam Analiz Seti Popülasyonu), kombine kohortta, tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile karşılaştırıldığında KVY oranlarını anlamlı düzeyde (%63 ila %66 boceprevir-içeren kola karşı %38 PR48 kontrol) arttırdı ve erken yanıt verenler için tedavi uzunluğunu 28 haftaya kısalttı. (bakınız Tablo 3).

Boceprevir veya plasebonun en az bir dozunu alan hastaların sekonder analizinde dört haftalık öncü tedavi sonrasında peginterferon alfa-2b ve ribavirine eklenmiş boceprevir ile (Modifiye Edilmiş Tedavi Amaçlı Popülasyon), KVY oranları VICTRELIS içeren kollarda kombine kohortunda %67 ila %68 olmasına karşın PR48 kontrolde %40 olduğu gösterilmiştir.

¹ Klinik çalışmalarda, plazmadaki HCV-RNA Roche COBAS TaqMan 2.0 tayini ile 9.3 IU/ml'lik saptama limiti ve 25 IU/mL ölçüm limitiyle ölçülmüştür.

Tablo 3.
Daha önce tedavi almayan hastalarda Kalıcı viral Yanıt (KVY)*, Tedavi Sonu Yanıt (TSY) ve Nüks† Oranları

Çalışma Kohortları	VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	PR48
Tüm hastalar[§]	n=368	n=366	n=363
KVY‡ % (n/N)	63 (233/368)	66 (242/366)	38 (137/363)
%95GA	(58.4, 68.2)	(61.3, 71.0)	(32.8, 42.7)
TSY (Saptanamaz HCV-RNA) % (n/N)	71 (261/368)	76 (277/366)	53 (191/363)
%95GA	(66.3, 75.6)	(71.3, 80.1)	(47.5, 57.8)
Nüks† % (n/N)	9 (24/257)	9 (24/265)	22 (39/176)
%95 GA	(5.8, 12.9)	(5.6, 12.5)	(16.0, 28.3)
Kohort 2 (Siyah)	n=52	n=55	n=52
KVY‡ %	42	53	23
TSY (Saptanamaz HCV-RNA) %	50	65	29
Nüks† % (n/N)	12 (3/25)	17 (6/35)	14 (2/14)
*Herhangi bir çalışma ilacının en az bir dozunu (peginterferon alfa-2b, ribavirin, ya da VICTRELIS) almış tüm randomize hastalardan oluşan Tam Analiz Seti (FAS) (N=1,097). Randomize edilen hastaların ortalama yaşı 49.1 idi. Hastaların ırk dağılımı şöyledi: %82 Beyaz, %14 Siyah, %2 Asyalı,%1 karışık ırk, %1 Amerikan Yerlisi ya da Alaska Yerlisi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı %60 erkek ve %40 kadındı.			
†Nüks oranları, tedavi sonunda saptanamayan HCV RNA'sı olup takip döneminin sonunda saptanabilir HCV-RNA'sı olan hastaların oranıydı.(tedavi sonunda (TSY) saptanamayan HCV-RNA'sı olan ve takip süresi sonunda verileri eksik olmayan hastalarda)			
‡ KVY: Takip döneminin 24. haftasında ya da sonrasındaki dönemde mevcut olan en son veri. Eğer böyle bir değer bulunmuyorsa takip döneminin 12. haftasındaki değer alınır. Takip döneminin 24. haftasındaki KVY oranları (KVY "kayıp=hatalı" yaklaşımıyla) ile neredeyse aynıydı. Kontrol %37, VICTRELIS-RGT, %62 VICTRELIS-PR48 %65.			
§Sirozlu hasta sayısı sınırlıdır (n=40).			

İnterferona yanıt (tedavinin 4. haftasında viral yükte $\geq 1\text{-log}_{10}$ azalma olarak tanımlanır) KVY için belirleyici olmuştur. Tedavinin 4. haftasında interferon yanıtı gösteren hastalarda, boceprevir ile kombine peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisi ile %79-81 KVY sağlamıştır; standart tedaviyle bu oran %51'dir. Tedavinin 4. haftasında viral yükte $< 1\text{-log}_{10}$ azalma olan hastalarda (zayıf interferon yanıtı), peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile birlikte boceprevir kombinasyonu ile tedavi, standart tedavi alan hastalardaki %4 ile karşılaştırıldığında sırasıyla %28-38 KVY oranlarıyla sonuçlandı.

Tedavi haftası 28'e kadar benzer tedavi alan hastalarda Kalıcı Viral Yanıt (KVY)

Tablo 4 daha önce tedavi edilmemiş erken yanıt veren, geç yanıt veren ve tedavi haftası 28'e kadar benzer tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıt tedavi koluna göre sunmaktadır. VICTRELIS-RGT kolunda %57 (208/368), boceprevir -PR48 kolunda hastaların %56'sında (204/366) Tedavi haftası 8'de tespit edilemeyen HCV-RNA'sı olan hasta oranı vardı ve PR kolunda %17 (60/363) olarak bildirilmiştir.

Tablo 4.
Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda
Kalıcı viral Yanıt (KVY), Tedavi Sonu Yanıt (TSY) ve Nüks Oranları (erken ve geç
yanıt veren hastalar)

	Boceprevir -RGT	Boceprevir -PR48	Farkın nokta tahmini (Boceprevir -RGT eksi boceprevir - PR48) [%95 GA]
Erken Yanıt Verenler (N=323)			
KVY % (n/N)	96.3 (156/162)	96.3 (155/161)	0.0 [-4.1, 4.1]
TSY % (n/N)	100.0 (162/162)	98.8 (159/161)	-
Nüks % (n/N)	3.1 (5/161)	1.3 (2/157)	-
Geç Yanıt Verenler (N=141)			
TSY % (n/N)	66.2 (45/68)	75.3 (55/73)	-9.2 [-24.4, 6.3]
EOT % (n/N)	76.5 (52/68)	90.4 (66/73)	-
Nüks % (n/N)	13.5 (7/52)	14.1 (9/64)	-

Verilerin sınırlamaları göz önüne alınarak, konservatif bir önlem olarak, daha önce tedavi almamış-geç yanıt veren hastalarda, test edilen 28 haftalık üçlü tedavi süresi yerine üçlü tedavi süresinin 32 haftaya uzatılarak toplam 48 hafta olması tavsiye edilmektedir.

Önceki tedavisinde başarısız olunan hastalar

RESPOND-2 (P05101), kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonlu (HCV), HCV-RNA pozitif olan ve peginterferon alfa+ribavirin ile önceki tedavilerinde başarısız olmuş ve interferona yanıt verdiği görülen (daha önce 12. hafta itibariyle HCV-RNA viral yükü $\geq 2 \log_{10}$ düşmüş ya da önceki tedavi sonunda saptanamaz HCV-RNA'sı olan sonrasında HCV RNA pozitif olan) yetişkin hastalarda PR [subkutan yolla peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta ve oral olarak günde iki kez bölünmüş vücut ağırlığına dayalı ribavirin (600 - 1,400 mg BID)] ile kombinasyon halinde günde üç kez oral 800 mg boceprevirin iki tedavi rejiminin tek başına PR ile karşılaştırıldığı randomize, paralel gruplu, çift kör bir çalışmadır. yanıtsız hastalar (daha önceki tedavide 12. hafta itibariyle HCV-RNA viral yükünde $< 2 \log_{10}$ azalma şeklinde tanımlanmıştır) dışlanmıştır. Hastalar 1:2:2 oranında randomize edilmiştir. Önceki tedavi yanıtına (nükslü hastalar vs.yanıtsızlar) ve HCV alt tipine (1a vs. 1b) göre aşağıdaki tedavi kollarından birine eşit olarak dağıtılmıştır.

- 48 hafta boyunca Peginterferon alfa-2b + ribavirin (PR48).
- 4 hafta Peginterferon alfa-2b + ribavirini takiben 32 hafta boyunca günde üç kez VICTRELIS 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin. Hastalar bundan sonra tedavinin 8. haftasındaki yanıtı dayalı tedaviye göre (boceprevir-RGT) farklı tedavi rejimlerine devam ettiler. Bu tedavi kolundaki tüm hastalar 32 haftalık boceprevir tedavisi aldılar.

- Tedavinin 8. ve 12. haftalarında saptanamaz HCV-RNA'sı olan hastalar (erken yanıt verenler) tedaviyi 36. haftada tamamladılar.
- Tedavinin 8. haftasında saptanabilir ancak sonrasında 12. haftada saptanamaz HCV-RNA'sı olan hastaların (geç yanıt verenler) tedavisi 36. haftada körülenmiş koşullarda plaseboya değiştirildi ve toplam tedavi süresi 48 hafta olacak şekilde peginterferon alfa-2b+ribavirin ile tedaviye 12 hafta daha devam etti.
- Dört haftalık peginterferon alfa-2b + ribavirini takiben 44 hafta boyunca günde üç kez boceprevir 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin (boceprevir-PR48).

Tedavinin 12. haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olan tüm hastaların tedavisi kesildi. Kalıcı viral yanıt (KVY) takip döneminin 24. haftasında saptanamayan¹ HCV-RNA olarak tanımlandı.

Herhangi bir çalışma ilacından (Tam Analiz Seti Popülasyonu) en az bir doz almış randomize hastalarda boceprevirin peginterferon alfa-2b ve ribavirine eklenmesi, tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile karşılaştırıldığında KVY oranlarını anlamlı düzeyde arttırdı (boceprevir içeren kollardaki %59 ila %66'ya karşın PR48 kontrolde %21) ve erken yanıt verenlerin çoğu için tedavi süresini 36 haftaya düşürdü (bakınız Tablo 6). Peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile dört haftalık öncü tedavi sonrasında en az bir doz boceprevir ya da plasebo ile birlikte peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan hastaların sekonder analizi (modifiye edilmiş tedavi amaçlı Populasyon-m-ITT) KVY oranlarının boceprevir içeren kollarda %61 ila %67 olmasına karşın PR48 kontrolde %22 olduğunu göstermiştir.

İster önceki tedaviye yanıtın sınıflamasına isterse de tedavinin 4. haftasındaki HCV-RNA düşüşüne dayanarak tanımlanmış olsun, KVY'ye 'ye ulaşma hastanın peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisine yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (bakınız Tablo 5). Tedavinin 4. haftasındaki yanıt, bir önceki tedavi yanıtıyla karşılaştırıldığında KVY'nin güçlü bir belirleyicisidir ve hastanın tedavi sırasındaki interferona yanıtın belirlenmesine olanak tanımıştır.

¹ Klinik çalışmalarda, plazmadaki HCV-RNA Roche COBAS TaqMan 2.0 tayini ile 9.3 IU/ml'lik saptama limiti ve 25 IU/mL ölçüm limitiyle ölçülmüştür.

Tablo 5.
Bir önceki tedavilerinde başarısız olmuş hastalarda Kalıcı viral Yanıt (KVY) *,
Tedavi Sonu Yanıt (TSY), ve Nüks Oranları**

			Boceprevir RGT (N=162)	Boceprevir PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Tüm Hastalar[§]		KVY ^{‡‡} % (n/N) %95 GA	59 (95/162) (51.5, 66.2)	66 (107/161) (59.2, 73.8)	21 (17/80) (12.3, 30.2)
		TSY %, (n/N) %95 GA	70 (114/162) (63.3, 77.4)	77 (124/161) (70.5, 83.5)	31 (25/80) (21.1, 41.4)
		Relaps** %, (n/N) %95 GA	15 (17/111) (8.6, 22.0)	12 (14/121) (5.9, 17.3)	32 (8/25) (17.3, 50.3)
Önceki Tedavi Yanıtı	Önceden Yanıtsız ***	KVY ^{‡‡} % (n/N) %95 GA	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		TSY %, (n/N) %95 GA	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relaps** %, (n/N) %95 GA	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Önceden Nüks Yaşayanlar[†]	KVY ^{‡‡} % (n/N) %95 GA	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		TSY %, (n/N) %95 GA	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relaps** %, (n/N) %95 GA	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Öncü tedavi Yanıt[‡] (Viral Yükte Azalma)	<1-log₁₀ azalma	KVY ^{‡‡} % (n/N) %95 GA	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		TSY %, (n/N) %95 GA	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relaps** %, (n/N) %95 GA	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥1-log₁₀ azalma	KVY ^{‡‡} % (n/N) %95 GA	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		TSY %, (n/N) %95 GA	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Relaps** %, (n/N) %95 GA	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Herhangi bir çalışma ilacının en az bir dozunu (peginterferon alfa-2b, ribavirin, ya da boceprevir) almış tüm randomize hastalardan oluşan Tam Analiz Seti (FAS) (N=403). Randomize edilen hastaların ortalama yaşı 52.7 idi. Hastaların ırk dağılımı şöyledi: %85 Beyaz, %12 Siyah, %1 Asyalı, <%1 karışık ırklardan, <%1 ya Hawaii ya da Diğer Pasifik Adaları Yerlisi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı %67 erkek ve %33 kadındı.

** Nüks oranları, tedavi sonu HCV RNA negatif olup takip dönemi sonunda saptanabilir HCV-RNA'sı olan hastaların oranıydı. (Tedavi sonu HCV-RNA negatif olan ve takip dönemi sonunda verileri eksik olmayan hastalar arasında)

*** Daha önce yanıtsız hastalar = peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile önceki tedavilerinin en az 12 haftasından sonra KVY'ye erişemeyen ancak 12. haftada HCV-RNA'da ≥ 2 log₁₀ azalma gösteren hastalar.

† Daha önce nüks olan hastalar = En az 12 hafta Peginterferon alfa & Ribavirin ile tedavi edilmiş, tedavi sonunda HCV-RNA'sı saptanamaz seviyede olup KVY'ye ulaşamamış hastalar.

‡ On bir hastanın 4. hafta değerlendirmeleri (HCV-RNA) eksiktir ve öncü tedavi sonuçlarına dahil edilmemiştir.

‡‡ Kalıcı Viral Yanıt: Takip döneminin 24. haftasında ya da sonrasındaki dönemde mevcut olan en son veri. Eğer böyle bir değer bulunmuyorsa takip döneminin 12. haftasındaki değer alınır. Takip döneminin 24. haftasındaki KVY oranları (KVY "kayıp=hatalı" yaklaşımıyla) 17/80 [%21.3] PR48, 94/162 [58.0] Boceprevir-RGT, 106/161 [%65.8] Boceprevir-PR48.

§ Sirozlu hasta sayısı sınırlıdır (n=40).

Tedavi haftası 36'ya kadar benzer tedavi alan hastalarda Kalıcı Viral Yanıt (KVY)

Tablo 6 daha önceki tedavisi başarısız olmuş erken yanıt veren, geç yanıt veren ve tedavi haftası 36'ya kadar benzer tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıt tedavi koluna göre sunmaktadır.

Tablo 6.
Önceki tedavisi başarısız olmuş hastalarda Kalıcı Viral Yanıt (KVY), Tedavi Bitimi (TSY) ve Nüks (erken ve geç yanıt veren hastalar)

	Boceprevir-RGT	Boceprevir-PR48	Farkın nokta tahmini (Boceprevir-RGT eksi boceprevir - PR48) [%95 GA]
Erken Yanıt Verenler (N=144)			
KVY % (n/N)	88.7 (63/71)	97.3 (71/73)	-8.5 [-16.8, -0.3]
TSY % (n/N)	98.6 (70/71)	98.6 (72/73)	-
Nüks % (n/N)	10.1 (7/69)	0 (0/71)	
Geç Yanıt Verenler (N=75)			
KVY % (n/N)	80.0 (28/35)	72.5 (29/40)	7.5 [-11.7, 26.7]
TSY % (n/N)	97.1 (34/35)	92.5 (37/40)	-
Nüks % (n/N)	17.6 (6/34)	19.4 (7/36)	-

Verilerin sınırlamaları göz önüne alınarak, konservatif bir önlem olarak, erken yanıt veren hastalarda, test edilen 36 haftalık toplam tedavi süresi yerine (test edilen RGT) 36. haftada üçlü tedavi bittikten sonra 12 haftalık peginterferon ribavirin güçlendirme fazıyla birlikte toplam tedavi süresinin 48 haftaya uzatılması tavsiye edilmektedir.

Tedavi deneyimi olan hastalarda peginterferon alfa-2a ile yürütülen bir çalışma P05101 çalışması ile uyumlu sonuçlar vermiştir (bkz.bölüm 4.4).

Boceprevirin Faz 3 çalışmalarında IL28B'nin araştırma amaçlı farmakogenomik analizi:

İnterferon-lambda-3'ü (*IL28B* rs12979860, C'den T'ye değişim) kodlayan genin yanındaki bir genetik varyant peginterferon alfa-2b/ribavirine yanıtı güçlü şekilde öngörmektedir. *IL28B* rs12979860, SPRINT-2 (daha önce tedavi edilmeyenler) çalışmasına katılan 1048 hastadan 653'ünde (%62) ve RESPOND-2 (önceki tedavi başarısızlığı) çalışmasına katılan 394 hastadan 259'unda (%66) genotiplenmiştir [klinik çalışmalar hakkında bilgi için bkz. bölüm 5.1]. Hasta sayısının azlığı ve alt çalışma popülasyonu ile genel çalışma popülasyonu arasındaki potansiyel farklar nedeniyle bu geriye dönük alt grup analizinin sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır.

C/C hastalarda ikili tedavinin üzerine boceprevir alınmasının sağladığı ilave değer derecesi, sadece ikili tedaviyle KVY'ye ulaşma olasılığına bağlı olacaktır. Daha önce tedavi almamış, üçlü tedavi alan C/C hastaların %89'unda Tedavinin 8. haftasında tespit edilemez HCV-RNA mevcuttu ve daha kısa süreli tedavi için uygundular; bu oran, daha önce tedavi edilmemiş non-C/C hastalarda %52'ydi.

Tablo 7
IL28B rs12979860 genotipine göre Kalıcı Viral Yanıt (KVY) oranları

Klinik Çalışma	IL28B rs12979860 Genotipi	PR48* KVY, % (n/N)	VICTRELIS- RGT* KVY, % (n/N)	VICTRELIS- PR48* KVY, % (n/N)
SPRINT-2 (daha önce tedavi edilmemiş hastalar)	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 (önceki tedavisi başarısız olmuş hastalar)	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)

*Her bir tedavi kolunda klinik çalışmalar hakkında bilgi için bkz. bölüm 5.1.

Tedavi dönemindeki erken virolojik yanıt ve/veya IL28B genotipinin, ikili tedavinin üzerine boceprevirden kayda değer fayda görme (daha yüksek KVY oranları veya kısa tedavi süresi) olasılığı bulunmayan hastaları güvenilir şekilde saptayıp saptayamadığı halen araştırılmaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, boceprevirle kronik viral hepatit C'li pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt grubunda elde edilen çalışma sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanımda bilgi için bakınız bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim :

Boceprevir oral uygulamayı takiben 2 saatlik medyan T_{max} ile absorbe edildi. Kararlı durumda AUC, C_{max} ve C_{min} dozla orantılı olandan daha az arttı. Bireysel maruziyetlerin büyük ölçüde 800 mg ve 1,200 mg'da örtüşmesi yüksek dozlarda Emilimin azalmasını düşündürmektedir. Birikim minimaldir ve farmakokinetik kararlı duruma günde üç kez uygulamanın ardından yaklaşık 1 gün sonra ulaşılır.

Tek başına günde üç kez 800 mg alan sağlıklı gönüllülerde, boceprevir ilaç maruziyeti AUC(T) 6,147 ng.saat/ml, C_{max} 1,913 ng/ml, ve C_{min} 90 ng/ml ile karakterizeydi . Farmakokinetik sonuçlar sağlıklı gönüllüler ve HCV ile enfekte olmuş hastalarda benzerdi.

Boceprevirin mutlak biyoyararlanımı henüz çalışılmamıştır.

Yiyeceklerin oral emilime etkisi:

VICTRELIS besinlerle birlikte uygulanmalıdır. Yiyecekler, öğünle beraber uygulandığında, günde üç kez 800 mg boceprevir maruziyetini açlık durumuna göre %60'a kadar arttırmalar. Boceprevirin biyoyararlanımı yemeğin tipine (örn. yüksek oranda yağlıya karşın düşük oranda

yağlı) ya da yemekten 5 dakika öncesinde, yemek sırasında ya da yemeğin tamamlanmasından hemen sonra alınmasına bağımlı değildir.

Dağılım:

Boceprevirin ortalama görünür dağılım hacmi kararlı durumda (Vd/F) yaklaşık olarak 772 L'dir. Tek doz boceprevir 800 mg'ın ardından insan plazma proteinlere bağlanma oranı yaklaşık %75'dir. Boceprevir, plazmada hızla birbirine dönüşebilen iki diastereomerin yaklaşık eşit karışımı olarak uygulanır. Kararlı durumda iki diastereomerin maruz kalım oranı yaklaşık 2:1'dir ve ağırlıklı diastereomer farmakolojik olarak aktiftir.

Biyotransformasyon :

In vitro çalışmalar boceprevirinin primer olarak aldo-ketoreduktazlar (AKR)-aracılı yolak üzerinden HCV'ye karşı inaktif olan ketonları indirgenmiş metabolitlere metabolize edildiğini göstermektedir. 800-mg tek oral doz ¹⁴C-boceprevirin ardından dolaşımda en çok bulunan metabolitler, ortalama maruziyeti boceprevirden 4 kat daha fazla olan ketonları indirgenmiş metabolitlerin diastereomerik bir karışımıdır. Boceprevir daha düşük düzeyde olmakla birlikte, CYP3A4/5 aracılı oksidatif metabolizmaya da tabidir.

Eliminasyon:

Boceprevir, yaklaşık 3.4 saatlik ortalama plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ile elimine edilir. Boceprevir 161 L/saat'lik ortalama toplam vücut klirensine (CL/F) sahiptir. 800 mg oral tek doz ¹⁴C-boceprevir uygulamasını takiben dozun yaklaşık %79 ve %9'u sırasıyla feçes ve idrarla atılır ve radyokarbon dozunun sırasıyla yaklaşık %8 ve %3'ü boceprevir olarak feçes ve idrardan atılır. Veriler boceprevirin primer olarak karaciğerden atıldığını göstermektedir.

Özel hasta grupları:

Karaciğer yetmezliği :

Çeşitli derecelerde stabil kronik karaciğer yetmezliği (hafif, orta ve şiddetli) olan hastalarda yapılan bir çalışmada farmakokinetik parametreler bakımından klinik yönden anlamlı farklar bulunmadı ve herhangi bir doz ayarlaması önerilmedi. Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde boceprevir, Child-Pugh skoru > 6 (sınıf B ve C) olan sirozlu hastalarda kontrendikedir. (bakınız bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği:

Son evre böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında farmakokinetik parametreler bakımından klinik yönden anlamlı farklar gözlenmemiştir. Bu hastalarda ve herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet:

Yetişkin hastalarda cinsiyetle ilişkili hiçbir farmakokinetik farklılık gözlenmemiştir.

İrk:

VICTRELIS'in popülasyon farmakokinetik analizi, ırkın maruziyet üzerine görünen bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir

Yaş:

VICTRELIS'in popülasyon farmakokinetik analizi yaşın maruziyet üzerine görünen bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde yapılan bir *in vitro* Purkinje lifi çalışmasında boceprevir aksiyon potansiyeli süresini frekansla ters orantılı şekilde uzatmıştır; bunun klinik anlamı henüz bilinmemektedir.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında boceprevir sıçanlarda, tavsiye edilen terapötik insan dozunda insanlardaki maruz kalımdan daha düşük sistemik maruz kalımlarda testis dejenerasyonu göstermiştir. Bu bulgu farelerde veya maymunlarda gözlenmemiştir.

VICTRELIS bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositleri ve fare mikronukleus tayinlerini içeren bir dizi *in vitro* veya *in vivo* tayinde mutajenik ya da genotoksik değildir.

İki yıllık karsinojenite çalışmalarında önerilen tedavi dozunda insanlardakinden 5.7 kat daha yüksek sistemik maruz kalımlarda farelerde karsinojenite gözlenmedi ancak hepatoselüler adenomların insidansında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış oldu. Sıçanlarda herhangi bir karsinom veya adenom gözlenmedi. Hepatoselüler tümörlerin enzim indüksiyonuna bağlı olduğu ve dolayısıyla insanlar için önemli olmadığı düşünülmektedir.

Boceprevir/ilaç kaynaklı materyalin emziren sıçanların sütüne geçtiği gösterilmiştir. İnsanlarda anne sütü alan bebeklerde boceprevire maruziyetin dozun %1'inden az olduğu tahmin edilmektedir.

Önerilen tedavi dozunda, insanlardaki maruz kalımdan 1.2 kat yüksek maruz kalımlarda, dişi sıçanlarda boceprevirin geri dönüşümlü indüklediği erken embriyonik gelişim ve fertilité üzerinden etkiler gözlemlendi. Erkek sıçanlarda da, muhtemelen testis dejenerasyonunun bir sonucu olarak fertilitéde azalma gözlemlenmiş ancak farelerde ve maymunlarda testis dejenerasyonu gözlenmemiştir. Boceprevirin anne açısından toksik doz düzeylerinde hem sıçanlarda hem de tavşanlarda embriyonik veya teratojenik potansiyelden yoksun olduğu gösterilmiştir.

Genç sıçanlarda elde edilen veriler, muhtemelen bazı metabolizma yollarının olgunlaşmamış olması nedeniyle boceprevirin farmakokinetik profilinin erişkin sıçanlardakinden farklı olabileceğini ortaya koymaktadır. Klinik pediyatrik maruz kalım verileri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2).

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Sodyum lauril sülfat
Mikrokristalin sellüloz
Laktoz monohidrat
Kroskarmelloz sodyum
Pre-jelatinize nişasta
Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu

Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

Kırmızı baskı mürekkebi içeriği:

Şellak
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil

6.3 Raf ömrü

2 yıl

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Hastaya verilene kadar buzdolabında (2°C - 8°C) saklayınız.

Hasta kullanımı için, ürün buzdolabında etiket üzerinde yazan son kullanma tarihine kadar saklanabilir. Ürün aynı zamanda oda sıcaklığında (30°C'nin altında) 3 aya kadar da saklanabilir. Bu süre bittikten sonra kalan ilaçlar imha edilmelidir.

Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın türü ve yapısı

7 blister içeren 84 sert kapsüllük tek karton kutu ve ayrıca 336 sert kapsül içeren 4 katlanır karton kutu.

Soyulabilir aclar/PVC/aluminyum blisterler 12 kapsül içerirler.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Faks: 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

134/23

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ