

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

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, Yanıta 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 kuralları**

Tedavinin 8. haftasında hastanın hepatit C virüs ribonükleik asit (HCV-RNA) sonuçları 1000 IU/mL'ye eşit veya daha yüksekse üç ilaçlı tedavi kesilmelidir.

Tedavinin 12. haftasında hastanın HCV-RNA sonuçları 100 IU/mL'ye eşit veya daha yüksekse üç ilaçlı tedavi kesilmelidir.

Tedavinin 24.haftasında hastada doğrulanmış, saptanabilir HCV-RNA mevcut 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). İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda VICTRELIS'in kullanımında ek bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

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.

Durdurma kuralları

Aşağıdaki tüm hastalarda tedavinin kesilmesi tavsiye edilir: 1) tedavinin 8. haftasında HCV-RNA düzeyleri 1,000 IU/ mL'ye eşit veya daha yüksek ise; veya 2) tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyleri 100 IU/ mL'ye eşit veya daha yüksek ise; veya 3) tedavinin 24. haftasında doğrulanmış, saptanabilir HCV-RNA düzeyleri mevcut ise.

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 (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif, orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda VICTRELIS dozunda ayarlama gerekmemektedir. VICTRELIS dekompanse sirozlu hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2). İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda VICTRELIS'in kullanımında ek bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda VICTRELIS'in güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir. Bu konuda herhangi bir 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 deneyimlerde yaşlı ve genç hastalar arasındaki yanıt farkları saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

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

- Etkin maddeye ya da ilacın içerdiği yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Otoimmün hepatiti olan hastalar.
- Ciddi karaciğer problemi (hepatit C dışında)
- Metabolizmaları CYP3A4/5'e yüksek derecede bağlı olan ve oral olarak uygulanan midazolam ve triazolam, bepridil, pimoizid, lumefantrin, halofantrin, tirozin kinaz inhibitörleri, simvastatin, lovastatin, ketiapin, alfuzozin, silodosin ve ergot türevleri (dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin) gibi yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- Hamilelik (bkz. Bölüm 4.6).

Ek bilgi için peginterferon alfa'nın ve ribavirin'in 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 eklenmesinin serum hemoglobin konsantrasyonlarında tedavinin 8. haftasında standart tedaviye kıyasla yaklaşık 1 g/dL ek düşüşe neden olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirine kıyasla VICTRELIS, peginterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda, tedavinin başlamasından itibaren 10 g/dL'den daha düşük hemoglobin düzeyine kadar geçen medyan süre benzer olmuştur (sırasıyla, 15-337 gün aralığı ile 71 gün ve 8-337 aralığı ile 71 gün). Tedavi öncesinde ve tedavinin 2., 4., 8. ve 12.

Haftalarında tam kan sayımları (beyaz kan hücresi diferansiyel sayımları ile) alınmalı ve başka zaman noktalarında klinik yönden uygun şekilde yakından izlenmelidir. Eğer hemoglobin < 10 g/dl (veya <6.2 mmol/l) ise anemiye yönelik tedavi gerekebilir (bakınız bölüm bkz. Bölüm 4.8).

Ribavirin dozunun azaltılması, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan anemiye müdahale için tercih edilen stratejidir (bkz. Bölüm 5.1). Ribavirin dozunun azaltılması ve/veya geçici bir süre ara verilmesi veya kesilmesi ile ilgili talimatlar için ribavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız. Eğer ribavirinin kalıcı olarak kesilmesi gerekirse, bu durumda peginterferon alfa ve VICTRELIS de kesilmelidir.

Tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan anemiye müdahalede ribavirin dozunun azaltılmasını eritropoez stimülan ajanların kullanımıyla karşılaştıran bir çalışmada, eritropoez stimülan ilaçların kullanımı tromboembolik olayların riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Nötropeni

Peginterferon alfa-2b 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. Tedavi öncesinde ve tedavinin 2., 4., 8. ve 12. haftalarında tam kan sayımları (beyaz kan hücresi diferansiyel sayımları ile) alınmalı ve başka zaman noktalarında klinik yönden uygun şekilde yakından izlenmelidir. Nötrofil sayımlarındaki düşüşler, peginterferon alfanın dozunun azaltılmasını veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir. Eğer peginterferon alfanın kalıcı olarak kesilmesi gerekirse, bu durumda ribavirin ve VICTRELIS de kesilmelidir. 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.

Lütfen peginterferon alfa'nın Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Pansitopeni

Peginterferon alfa ve ribavirin ile VICTRELIS kombinasyonu alan hastalarda pansitopeni vakaları rapor edilmiştir. Tedavi öncesinde ve tedavinin 2., 4., 8. ve 12. haftalarında tam kan sayımları (beyaz kan hücresi diferansiyel sayımları ile) alınmalı ve başka zaman noktalarında klinik yönden uygun şekilde yakından izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık

VICTRELIS, peginterferon alfa ve ribavirini içeren kombine tedavi sırasında ciddi, akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn., ürtiker, anjiyoödem) gözlenmiştir. Bu tip reaksiyonlar ortaya çıkarsa kombine tedavi kesilmeli ve derhal uygun ilaç tedavisine başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde alınan VICTRELIS'in güvenliliği ve etkililiği, dekompanse sirozlu hatalarda araştırılmamıştır.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikasyon için lütfen peginterferon alfa Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Şiddetli enfeksiyonların yanı sıra hipoalbuminemi ve düşük trombosit sayımı, karaciğer hastalığına ilişkin ciddi komplikasyonların öngörücü faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde VICTRELIS, başlangıçta trombosit sayımı $<100.000/mm^3$ ve/veya serum albümini <35 g/L olan ve/veya koagülopati belirtileri bulunan (Uluslararası Normalize Oran (INR) >1.7) hastalarda önerilmez. Tedavi başlatıldıysa, enfeksiyon belirtileri veya kötüleşen karaciğer fonksiyonu için çok yakın bir izlem gereklidir.

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 (bkz. Bölüm 4.5)

HCV proteaz monoterapisi

Klinik çalışma sonuçlarına dayanarak VICTRELIS anti-HCV tedavileri ile kombine olarak kullanılmadığı takdirde yüksek olasılıkta direnç artışına neden olacağından, tek başına kullanılmamalıdır. (bkz. 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.

Laboratuvar testleri

Hematoloji, biyokimya (karaciğer fonksiyonu testleri dahil) ve gebelik testlerini de içeren başlangıç, tedavi ve tedavi sonrası laboratuvar testi önerileri için peginterferon alfa ve ribavirin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

HCV-RNA düzeyleri, tedavinin 8, 12 ve 24. haftalarında ve klinik açıdan endike olması halinde diğer zaman noktalarında izlenmelidir.

Tam kan sayımları (beyaz kan hücre farklı miktarlarla) tedavi öncesi ve tedavinin 2, 4, 8 ve 12. haftalarında yapılmalıdır ve klinik açıdan uygun diğer zaman noktalarında yakından izlenmelidir.

Eş zamanlı HIV enfeksiyonu olan hastalarda kullanım

Peginterferon alfa ve ribavirin ile VICTRELIS kombinasyonu, kronik HCV enfeksiyonu için daha önce tedavi almamış, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve HCV genotip 1 ile eş zamanlı enfekte olmuş toplam 98 hastada (VICTRELIS kolunda 64 hasta) değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Antiretroviral ajanlarla ilaç etkileşimleri hakkında veriler için Bölüm 4.5'e bakınız.

Eş zamanlı HBV enfeksiyonu olan hastalarda kullanım

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

Organ nakli yapılan hastalarda kullanım

Karaciğer ya da diğer organ nakli yapılmış hastalarda kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisinde tek başına ya da peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyon halinde VICTRELIS'in güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Genotip 1 dışındaki 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

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

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri

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

Alfa-1 adreno reseptör antagonisti

VICTRELIS'in alfuzosin ve silodosin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). VICTRELIS'in doksazosin ve tamsulosin ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (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.

VICTRELIS laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 onların terapötik ve advers etkilerini artırabilir veya uzatabilir. (bkz. Tablo 2). VICTRELIS CYP450'nin diğer enzimlerini inhibe etmez veya indüklemez.

Boceprevirin *in vitro* koşullarda p-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri dirençli proteinin (BCRP) bir substratı olduğu gösterilmiştir. Bu taşıyıcıların inhibitörlerinin boceprevirin konsantrasyonlarını yükseltme potansiyeli vardır; bu etkileşimlerin klinik sonuçları bilinmemektedir. Digoksin ile yürütülen bir klinik ilaç etkileşim çalışması boceprevirin *in vivo* koşullarda hafif bir P-gp inhibitörü olduğunu ve digoksin maruz kalımını %19 oranında

arttırdığını göstermiştir. P-gp dışı atım taşıyıcısı sübstratlarının (digoksin veya dabigatran gibi) plazma konsantrasyonlarında bir artış beklenmelidir (bkz. Tablo 2).

VICTRELIS kısmi olarak CYP3A4/5 ile metabolize edilir. VICTRELIS'in CYP3A4/5'i indükleyen ya da inhibe eden ilaçlarla birlikte uygulanması VICTRELIS'e maruziyeti azaltabilir veya arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4). VICTRELIS'in peginterferon alfa ve ribavirin ile kombinasyonu, klirensleri CYP3A4/5'e yüksek oranda bağımlı olan ve artmış plazma konsantrasyonları ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olan ilaçlar (oral yolla uygulanan midazolam ve triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, tirozin kinaz inhibitörleri, simvastatin, lovastatin, ketiapin, alfusozin, silodosin ve ergot türevleri ([dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovinin]) gibi) ile birlikte eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. 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 boceprevire maruz kalımı önemli ölçüde azaltabilir. Herhangi bir veri bulunmadığından, boceprevirin bu ilaçlarla kombinasyonu önerilmez. (bkz. Bölüm 4.4).

VICTRELIS'in doksazosin veya tamsulosin ile eş zamanlı uygulanması bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. 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 VICTRELIS ile ilaç etkileşimlerine dayanan dozaj tavsiyelerini göstermektedir. Bu tavsiyeler, ilaç etkileşim çalışmalarına (* ile gösterilmiştir) ya da etkileşimin beklenen ciddiyeti ve ciddi istenmeyen reaksiyon potansiyeli veya etkinlik kaybına bağlı olarak öngörülen etkileşimlere dayanmaktadır.

Yüzde değişim ve oklar (↑ = artış, ↓ = azalma, ↔ = değişiklik yok) her bir farmakokinetik parametre için ortalama oran tahmininde değişimin büyüklüğünü ve yönünü göstermek amacıyla kullanılmaktadır.

Tablo 2.
Farmakokinetik etkileşim verileri

Terapötik alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim* (ileri sürülen etki mekanizması, biliniyor ise)	Eş zamanlı uygulama için öneriler
ANALJEZİK		
<i>Narkotik analjezik/Opioid Bağımlılığı</i>		
Buprenorfin/Nalokson* (buprenorfin/nalokson 8/2 – 24/6 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	buprenorfin EAA ↑ %19 buprenorfin C _{maks} ↑ %18 buprenorfin C _{min} ↑ %31 nalokson EAA ↑ %33 nalokson C _{maks} ↑ %9 (CYP3A inhibisyonu)	Buprenorfin/nalokson veya VICTRELIS dozunda ayarlama önerilmez. Hastalar buprenorfin ile ilişkili opiat toksisitesinin belirtileri yönünden takip edilmelidir.
Metadon* (metadon 20-150 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	R-metadon EAA ↓ %15 R-metadon C _{maks} ↓ %10 R-metadon e C _{min} ↓ %19 S-metadon EAA ↓ %22 S-metadon C _{maks} ↓ %17 S-metadon C _{min} ↓ %26	VICTRELIS başlanırken veya durdurulurken, metadonun klinik etkisini garantilemek için hastalarda metadon dozajının bireysel olarak ilave titrasyonu gerekebilir.
ANTI-ARİTMİKLER		
Digoksin* (0.25 mg digoksin tekli dozu + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	digoksin EAA ↑ %19 digoksin C _{maks} ↑ %18 (barsakta P-gp transportu üzerine etki)	Digoksin veya VICTRELIS dozunda ayarlama önerilmez. Digoksin alan hastalar uygun şekilde takip edilmelidir.
ANTI-DEPRESANLAR		
Essitalopram* (Essitalopram 10 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %9 boceprevir C _{maks} ↑ %2 essitalopram EAA ↓ %21 essitalopram C _{maks} ↓ %19	VICTRELIS ile birlikte uygulandığında esitaloprama maruz kalım hafifçe azalmıştır. Essitalopram dozunda ayarlama öngörülmez ancak klinik etkiye dayanarak dozların ayarlanması gerekebilir.
ANTI-ENFEKTİFLER		
Antifungaller		
Ketokonazol* (ketokonazol 400 mg günde iki kez + VICTRELIS 400 mg tek doz)	boceprevir EAA ↑ % 131 boceprevir C _{maks} ↑ %41 boceprevir C _{min} N/A (uygulanabilir değildir.) (CYP3A inhibisyonu ve/veya P-gp inhibisyonu)	VICTRELIS ile ketokonazol veya azol sınıfı antifungaller (itrakonazol, posakonazol vorikonazol) kombine kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
İtrakonazol, Posakonazol, Vorikonazol	Çalışılmamıştır.	
Antiretroviral		
HIV Nükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörü (NRTI)		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↑ %8** boceprevir C _{maks} ↑ %5 boceprevir C _{min} ↑ %8 tenofovir EAA ↑ %5 tenofovir C _{maks} ↑ %32	VICTRELIS ya da tenofovir için doz ayarlaması gerekmemektedir.

<i>HIV Nükleozid Olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %19** boceprevir C _{maks} ↓ %8 boceprevir C _{min} ↓ %44 efavirenz EAA ↑ %20 efavirenz C _{maks} ↑ %11 (CYP3A induksiyonu-boceprevir üzerine etki)	VICTRELIS'in plazma vadi konsantrasyonları efavirenz ile birlikte uygulandığında azalmıştır. VICTRELIS vadi konsantrasyonlarında gözlenen bu düşüşün klinik sonucu direkt olarak değerlendirilmemiştir
Etravirin* (etravirin 200 mg, 12 saatte bir + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↑ %10 boceprevir C _{maks} ↑ %10 boceprevir C _{min} ↓ %12 etravirin EAA ↓ %23 etravirin C _{maks} ↓ %24 etravirin C _{min} ↓ %29	Etravirin ve/veya boceprevirin farmakokinetiğini de etkileyen HIV antiretroviral ilaçlarla kombinasyon durumunda etravirin farmakokinetik parametrelerinde ve boceprevir C _{min} değerinde azalmaların klinik anlamlılığı doğrudan değerlendirilmemiştir. HIV ve HCV baskılaması için klinik ve laboratuvar takibinin artırılması tavsiye edilir.
Rilpivirin* (rilpivirin 25 mg, 24 saatte bir + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %6** boceprevir C _{maks} ↓ %2 boceprevir C _{8 saat} ↑ %4 rilpivirin EAA ↑ %39 rilpivirin C _{maks} ↑ %15 rilpivirin C _{min} ↑ %51 (CYP3A inhibisyonu- rilpivirin üzerine etki)	VICTRELIS veya rilpivirin dozunda ayarlama önerilmez.
<i>HIV Proteaz İnhibitörü (PI)</i>		
Atazanavir/Ritonavir* (atazanavir 300 mg/gün + ritonavir 100 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %5 boceprevir C _{maks} ↓ %7 boceprevir C _{min} ↓ %18 atazanavir EAA ↓ %35 atazanavir C _{maks} ↓ %25 atazanavir C _{min} ↓ %49 ritonavir EAA ↓ %36 ritonavir C _{maks} ↓ %27 ritonavir C _{min} ↓ %45	Atazanavir/ritonavir ile boceprevirin birlikte uygulanması atazanavirin maruz kalımında azalmaya yol açmıştır; bu, HIV üzerindeki kontrolün kaybı ve etkinlik azalmasıyla ilişkili olabilir. Bu eş zamanlı uygulama, HIV virüs yükleri baskılanmış ve HIV rejimine karşı direnç şüphesi taşımayan HIV virüs suşuna sahip hastalarda, gerekli olduğunda, her bir hastada bireysel olarak düşünülebilir. HIV baskılaması için klinik ve laboratuvar takibinin artırılması tavsiye edilir.
Darunavir/Ritonavir* (günde iki kez darunavir 600 mg + günde iki kez ritonavir 100 mg + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %32 boceprevir C _{maks} ↓ %25 boceprevir C _{min} ↓ %35 darunavir EAA ↓ %44 darunavir C _{maks} ↓ %36 darunavir C _{min} ↓ %59 ritonavir EAA ↓ %27 ritonavir C _{maks} ↓ %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 EAA ↓ %45 boceprevir C _{maks} ↓ %50 boceprevir C _{min} ↓ %57 lopinavir EAA ↓ %34 lopinavir C _{maks} ↓ %30 lopinavir C _{min} ↓ %43 ritonavir EAA ↓ %22 ritonavir C _{maks} ↓ %12 ritonavir C _{min} ↓ %42	Lopinavir/ritonavir ile VICTRELIS'in birlikte uygulanması tavsiye edilmez.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg/gün + VICTRELIS 400 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %19 boceprevir C _{maks} ↓ %27 boceprevir C _{min} ↑ %4 (CYP3A inhibisyonu)	Boceprevir sadece ritonavir ile birlikte uygulandığında boceprevir konsantrasyonları azalır.
İntegraz inhibitörü		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez) (raltegravir 400 mg 12 saatte bir + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	raltegravir EAA ↑ %4*** raltegravir C _{maks} ↑ %11 raltegravir C _{12 saat} ↓ %25 boceprevir EAA ↓ %2 boceprevir C _{maks} ↓ %4 boceprevir C _{8 saat} ↓ %26	VICTRELIS veya raltegravir için doz ayarlaması gerekmez. Ancak boceprevirin C _{8 saat} değerindeki azalmanın klinik önemi bilinmediğinden, HCV baskılaması için klinik ve laboratuvar takibinin artırılması tavsiye edilir.
ANTİPSİKOTİKLER		
Ketiapin	Çalışılmamıştır (CYP3A inhibisyonu-ketiapin üzerindeki etki)	VICTRELIS ile ketiapin birlikte uygulandığında, ketiapinin plazma konsantrasyonlarını artırarak koma dahil ketiapinle ilgili toksisiteye yol açabilir. Ketiapinin VICTRELIS ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ		
Kalsiyum kanal blokörleri (örn., amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)	Çalışılmamıştır (CYP3A inhibisyonu)	VICTRELIS ile birlikte uygulandığında kalsiyum kanal blokörlerinin plazma konsantrasyonları artabilir. Dikkatli olunması gerekir ve hastaların klinik takibi önerilir.
KORTİKOSTEROİDLER		
Prednizon* (prednizon 40 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	prednizon EAA ↑ %22 prednizon C _{maks} ↓ %1 prednizolon EAA ↑ %37 prednizolon C _{maks} ↑ %16	VICTRELIS ile birlikte uygulanırken doz ayarlaması gerekmez. Prednizon ve VICTRELIS alan hastalar uygun şekilde takip edilmelidir.
HMG KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin* (atorvastatin 40 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %5 boceprevir C _{maks} ↑ %4 atorvastatin EAA ↑ %130 atorvastatin C _{maks} ↑ %166 (CYP3A ve OATP1 inhibisyonu)	VICTRELIS ile atorvastatin birlikte uygulandığında atorvastatine maruz kalım artmıştır. Birlikte uygulama gerekliyse, atorvastatine mümkün olan en düşük dozuyla başlanması düşünülmeli ve güvenlik yönünden takibe devam edilerek, istenen klinik etkiye ulaşmak için yukarı titrasyon yapılmalı fakat günde 20 mg dozu aşılmamalıdır.

		Halihazırda atorvastatin alan hastalarda VICTRELIS ile birlikte uygulama sırasında atorvastatin dozu günde 20 mg'yi aşmamalıdır.
Pravastatin* (pravastatin 40 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %6 boceprevir C _{maks} ↓ %7 pravastatin EAA ↑ %63 pravastatin C _{maks} ↑ %49 (OATPB1 inhibisyonu)	VICTRELIS ile pravastatinin eş zamanlı uygulanması pravastatine maruz kalımı arttırmıştır. VICTRELIS ile birlikte uygulanırken pravastatin tedavisine önerilen dozda başlanabilir. Yakın klinik takip gereklidir.
İMMÜN SUPRESANLAR		
Siklosporin* (siklosporin 100 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg tek doz) (siklosporin 100 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez, çoklu dozlar)	boceprevir EAA ↑ %16 boceprevir C _{maks} ↑ %8 siklosporin EAA ↑ %168 siklosporin C _{maks} ↑ %101 (CYP3A inhibisyonu - siklosporin üzerine etki)	VICTRELIS ile birlikte uygulanırken siklosporin dozunda ayarlamalar öngörülmeli ve siklosporinin kandaki konsantrasyonlarının yakından takibi ve böbrek fonksiyonu ile siklosporine bağlı yan etkilerin sık aralıklarla değerlendirilmesi doz ayarlamalarına rehberlik etmelidir.
Takrolimus* (takrolimus 0.5 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg tek doz) (takrolimus 0.5 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez, çoklu dozlar)	boceprevir EAA ↔ boceprevir C _{maks} ↓ %3 takrolimus EAA ↑ %1610 takrolimus C _{maks} ↑ %890 (CYP3A inhibisyonu – takrolimus üzerine etki)	VICTRELIS ile takrolimusun birlikte uygulanması takrolimus dozunda kaydadeğer azaltım ve takrolimus dozaj aralığının uzatılmasını gerektirir; takrolimusun kandaki konsantrasyonları yakından takip edilmeli ve böbrek fonksiyonu ile takrolimusa bağlı yan etkiler sık aralıklarla değerlendirilmelidir.
Sirolimus* (sirolimus 2 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	boceprevir EAA ↓ %5 boceprevir C _{maks} ↓ %6 sirolimus EAA _{0-∞} ↑ %712 sirolimus C _{maks} ↑ %384 (CYP3A inhibisyonu – sirolimus üzerine etki)	VICTRELIS ile sirolimusun birlikte uygulanması sirolimus dozunda kaydadeğer azaltım ve sirolimus dozaj aralığının uzatılmasını gerektirir; sirolimusun kandaki konsantrasyonları yakından takip edilmeli ve böbrek fonksiyonu ile sirolimusa bağlı yan etkiler sık aralıklarla değerlendirilmelidir.
ORAL ANTİKOAGÜLANLAR		
Dabigatran	Etkileşim çalışılmamıştır. (barsakta P-gp transportu üzerine etki)	Dabigatran dozunun ayarlanması önerilmez. Dabigatran alan hastalar uygun şekilde izlenmelidir.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Drospirenon/Etinil östradiol*: (drospirenon 3 mg/gün + etinil östradiol 0.02 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	drospirenon EAA ↑ %99 drospirenon C _{maks} ↑ %57 etinil östradiol EAA ↓ %24 etinil östradiol C _{maks} ↔ (drospirenon - CYP3A inhibisyonu)	Hiperkalemiye zemin hazırlayan durumları olan veya potasyum tutucu diüretikler alan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bu hastalar için alternatif kontraseptifler düşünülmelidir.
Noretindron†/Etinil östradiol: (noretindron 1 mg/gün + etinil östradiol 0.035 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)	noretindron EAA ↓ %4 noretindron C _{maks} ↓ %17 etinil östradiol EAA ↓ %26 etinil östradiol C _{maks} ↓ %21	Etinil östradiol ve en az 1 mg noretindron içeren oral kontraseptif ile birlikte VICTRELIS uygulanmasının kontraseptif etkinliği değiştirmesi olasılığı yoktur. Gerçekte, serum

		<p>progesteron, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) düzeyleri noretindron 1 mg/etinil östradiol 0.035 mg ile birlikte VICTRELIS uygulandığında ovülasyonun baskılandığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.6).</p> <p>VICTRELIS ile eş zamanlı uygulama sırasında, noretindron/etinil östradiolün daha düşük dozlarını içeren oral kontraseptiflerin ve diğer hormonal kontrasepsiyon formlarının ovülasyon baskılama aktivitesi belirlenmemiştir.</p> <p>Hormon replasman tedavisi kapsamında östrojenler kullanan hastalarda östrojen eksikliği belirtileri yönünden klinik takip gerçekleştirilmelidir.</p>
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ		
<p>Omeprazol*: (omeprazol 40 mg/gün + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)</p>	<p>boceprevir EAA ↓%8** boceprevir C_{maks} ↓%6 boceprevir C_{min} ↑%17</p> <p>omeprazol EAA ↑%6** omeprazol C_{maks} ↑%3 omeprazol C_{8 saat} ↑%12</p>	<p>Omeprazol veya VICTRELIS dozunda ayarlama önerilmez.</p>
SEDATİFLER		
<p>Midazolam* (oral uygulama) (4 mg tek doz + VICTRELIS 800 mg günde üç kez)</p> <p>Triazolam (oral uygulama)</p>	<p>midazolam EAA ↑%430 midazolam C_{maks} ↑%177 (CYP3A inhibisyonu)</p> <p>Etkileşim çalışılmamıştır. (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>Oral midazolam ve oral triazolamın VICTRELIS ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p>
<p>Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenöz uygulama)</p>	<p>Etkileşim çalışılmamıştır (CYP3A4/5 inhibisyonu)</p>	<p>VICTRELIS intravenöz benzodiazepinler (alprazolam, midazolam, triazolam) ile birlikte eş zamanlı uygulanırken solunum depresyonu ve/veya uzamış sedasyon için yakından klinik takip yapılmalıdır. Benzodiazepin dozunda ayarlama düşünülmelidir.</p>
<p>** 0-8 saat ***0-12 saat † Noretisteron olarak da bilinir.</p>		

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Ribavirin ve peginterferon alfa ile kombinasyon halinde VICTRELIS, gebe kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Peginterferon alfa ve ribavirini içeren kombine tedavide, kadın hastalarda veya erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliği önlemek için azami dikkat gösterilmelidir. Bu nedenle, çocuk sahibi olma potansiyeli taşıyan kadın hastalar tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra 4 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Erkek hastalar veya onların kadın partnerleri tedavi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra 7 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

VICTRELIS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir ~~hiçbir~~ veri yoktur. Gebelerde kullanılmamalıdır.

Daha fazla bilgi için ribavirin ve peginterferon alfanın Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

Laktasyon dönemi

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

Yeni doğanlar/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 (semen analizleri ve inhibin B düzeyleri [Sertoli hücreleri tarafından üretilen ve testis fonksiyonunun dolaylı bir markeri olarak kullanılan bir glikoprotein]), testis fonksiyonunda değişikliğe dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır. Sıçanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler boceprevirin/metabolitlerinin fertilite üzerine etkilerini göstermiştir; bu etkilerin dışıerde geri dönüşlü olduğu bildirilmiştir (bkz. 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 kullanma becerisine etki edebilir. Baş dönmesi, yorgunluk, bayılma, kan basıncı değişimleri ve bulanık görmenin rapor edildiği konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

VICTRELIS'in peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombinasyonu için yaklaşık 1,500 hastayı temsil eden güvenlilik profili, biri daha önce tedavi almamış hastalarda, diğeri ise önceki tedavisi başarısız olmuş hastalarda yürütülen iki klinik çalışmadan toplanmış güvenlilik 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 $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilere dayanarak tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalar sırasında VICTRELIS'in peginterferon alfa -2b ve ribavirin kombinasyonu ile rapor edilmiş advers reaksiyonlar[†] ve [‡]

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	Epiglotitis*, otitis media, sepsis

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Seyrek	Tiroid neoplazmı (nodüller)
--------	-----------------------------

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Anemi*, nötropeni*
Yaygın:	Lökopeni*, trombositopeni*, pansitopeni, agranülositoz
Yaygın olmayan :	Hemorajik diyatez, lenfadenopati, lenfopeni
Seyrek	Hemoliz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek	Sarkoidoz*, akut olmayan porfiri
--------	----------------------------------

Endokrin hastalıklar

Yaygın:	Guatr, hipotiroidi
Yaygın olmayan:	Hipertiroidi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok Yaygın:	İştah azalması*
Yaygın:	Dehidratasyon*, hiperglisemi*, hipertrigliseridemi, hiperürisemi
Yaygın olmayan:	Hipokalemi*, iştah bozukluğu, diabetes mellitus, gut, hiperkalsemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın:	Anksiyete*, depresyon*, uykusuzluk, iritabilite
Yaygın:	Duygulanımda labilite, ajitasyon, libido bozukluğu, duygudurum değişikliği, uyku bozukluğu

Yaygın olmayan: Agresyon*, cinayet fikirleri*, panik atak*, paranoya*, madde kullanımı*, intihar fikirleri*, anormal davranış, öfke, apati, konfüzyon hali, zihinsel durum değişiklikleri, huzursuzluk

Seyrek: Bipolar bozukluk*, tamamlanmış intihar*, intihar girişimi*, işitsel halüsinasyon, görsel halüsinasyon, psikiyatrik dekompanseasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi*, baş ağrısı*

Yaygın: Hipostezi*, parestezi*, senkop*, amnezi, dikkat bozukluğu, bellek bozukluğu, migren, parosmi, tremor, vertigo

Yaygın olmayan: Periferik nöropati*, kognitif bozukluk, hiperestezi, letarji, bilinç kaybı, mental bozukluk, nöralji, presenkop

Seyrek : Serebral iskemi*, ensefelopati

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kuruluğu, retinal eksüda, bulanık görme, görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Retinal iskemi*, retinopati*, gözde anormal his, konjunktival kanama, konjunktivit, göz ağrısı, göz kaşıntısı, göz şişmesi, göz kapağında ödem, gözyaşı artışı, oküler hiperemi, fotofobi

Seyrek : Papilla ödemi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus

Yaygın olmayan: Sağırılık*, kulak rahatsızlığı, işitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı

Yaygın olmayan: Taşikardi*, aritmi, kardiyovasküler hastalık

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon*, hipertansiyon,

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu*, sıcak basması, solukluk, periferik soğukluk

Seyrek : Venöz tromboz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük*, dispne*

Yaygın: Epistaksis, nazal konjesyon, orofarenkste ağrı, solunum yolu konjesyonu, sinüs konjesyonu, hırıltılı solunum

Yaygın olmayan: Plevra ağrısı (nefes alırken ya da öksürürken göğüste ağrı)*, pulmoner emboli*, boğaz kuruluğu, disfoni, üst hava yolu sekresyonunda artış, orofarenkste kabarcık oluşumu (ağızda ya da farenkste kabarcıklar)

Seyrek : Plevra fibrozisi*, ortopne, solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare*, bulantı*, kusma*, ağız kuruluğu, tat duyumunda bozukluk

Yaygın: Abdominal ağrı*, üst abdominal ağrı*, konstipasyon*, gastroözefagal reflü hastalığı*, hemoroid*, abdominal rahatsızlık, abdominal distansiyon, anorektal rahatsızlık, aftöz stomatit, dudakların iltihabı, dispepsi, flatulans, glossodini, ağız ülseri, ağızda ağrı, stomatit, diş bozuklukları

Yaygın olmayan: Alt abdominal ağrı*, gastrit*, pankreatit*, anal kaşıntı, kolit, disfaji, feçeste renk değişikliği, sık dışkılama, dış eti kanaması, dış eti ağrısı, dış eti iltihabı, glossitis, dudak kuruluğu, odinofaji, proktalji, rektal kanama, aşırı tükürük sekresyonu, dış hassasiyeti, dilde renk değişikliği, dil ülserasyonu

Seyrek : Pankreas yetmezliği

Hepato-biliyer hastalıklar

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, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, deri lezyonu

Yaygın olmayan: Işığa duyarlılık reaksiyonu, deri ülseri, ürtiker (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç döküntüsü (DRESS) sendromu, Stevens-Johnson sendromu

Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artalji, miyalji

Yaygın: Sırt ağrısı*, ekstremitelerde ağrı*, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, boyun ağrısı

Yaygın olmayan: Kas-iskelet, göğüs ağrısı*, artrit, kemik ağrısı, eklemlerde şişlik, kas iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın:	Pollakiüri
Yaygın olmayan:	Dizüri, noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın:	Erektile disfonksiyon
Yaygın olmayan:	Amenore, menoraji, metroraji
Seyrek:	Aspermi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Asteni*, üşüme, yorgunluk*, influenza benzeri hastalık, pireksi*
Yaygın:	Göğüs rahatsızlığı*, göğüs ağrısı*, kırıklık*, vücut ısısı değişikliği hissi, mukozalarda kuruluk, ağrı
Yaygın olmayan:	Anormal hissetme, iyileşme bozukluğu, kalp kaynaklı olmayan göğüs ağrısı

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın:	Kilo kaybı
Yaygın olmayan:	Kardiyak üfürüm, kalp hızında artış

* Klinik araştırma hastalarında araştırmacı tarafından "ciddi olabilir" şeklinde değerlendirilebilen advers reaksiyonları kapsamaktadır.

† VICTRELIS peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte reçetelendiğinden, lütfen peginterferon alfa ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine de bakınız.

‡ VICTRELIS oral olarak uygulandığından enjeksiyon yeri reaksiyonları dahil edilmemiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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 hemogloblin konsantrasyonunda yaklaşık 1 g/dL ek bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Hemogloblin değerlerinde başlangıçtan itibaren ortalama azalmaların, önceden tedavi almış hastalarda, daha önce hiç tedavi almamış hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu saptanmıştır. Anemi/hemolitik anemi nedeniyle doz değişiklikleri 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 hemogloblin düzeyleri ≤ 10 g/dL (veya 6.2 mmol/L) olduğunda eritropoietin almıştır. Anemiye müdahale için transfüzyon alan hastaların oranı VICTRELIS içeren kollarda %3 olmasına karşın tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan koldaki hastalarda $< \%1$ 'dir.

Nötrofiller (bkz. Bölüm 4.4)

Nötrofil sayısı azalmış hastaların oranı VICTRELIS içeren kollarda, tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin alan koldaki hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Derece 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 yüksektir (%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 $< 0.5 \times 10^9 /L$ 'dir (Derece 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 Derece 3-4 trombositopeni yaşama riski sirozu olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Diğer laboratuvar bulguları

VICTRELIS'in peginterferon alfa-2b ve ribavirine eklenmesiyle ürik asit, trigliseridler ve total kolesterol düzeylerinde yükselme insidansları tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirine kıyasla artmıştır.

Eş zamanlı HIV enfeksiyonu olan hastalar

HIV/HCV-1 koenfeksiyonu olan hastalarda (n=64) VICTRELIS'in güvenlilik profili tek enfeksiyonu bulunan HCV hastalarındaki güvenlilik profiliyle genel olarak benzer bulunmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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: Sistemik kullanılan antiviraller, proteaz inhibitörleri.
ATC kodu: J05AE12

Etki mekanizması

Boceprevir bir HCV NS3 proteaz inhibitörüdür. Boceprevir, HCV ile enfekte olmuş konakçı hücrelerinde, viral replikasyonu inhibe eder. Boceprevir NS3 proteazın (HCV yaşam döngüsünün önemli bir bileşeni) aktif bölgesindeki serine (Ser139) bir (alfa)-ketoamid fonksiyonel grubu aracılığıyla kovalent, ancak geri dönüşlü olarak bağlanır.

Hücre kültüründeki antiviral aktivite

Boceprevirin antiviral aktivitesi, NS3 proteazın yavaş bağlanan 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 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin verildiği zaman ile replikon RNA kaybı doğru orantılı gibi görünmektedir. IC₉₀ düzeyinde 72 saatlik tedaviyle, replikon RNA'da 1-log₁₀ düşüş meydana gelmiştir. Uzun süreli maruz kalım 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 olarak bulunmuştur.

Replikon RNA'da %90 supresyon sağlayan farklı boceprevir ve interferon alfa-2b kombinasyonlarının değerlendirilmesi etki artışını göstermiştir; sinerji ya da antagonizmaya dair bulgular tespit edilmemiştir.

Direnç

HCV genotip 1a replikonuna karşı boceprevir aktivitesi, NS3 proteaz bölgesindeki şu aminoasit substitüsyonları tarafından azaltılmıştır (2-6 kat): V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K ve V158I. Aminoasit substitüsyonları R155T ve A156S, boceprevir duyarlılığında 10 kattan fazla bir azalmaya yol açmıştır. V55I ve D168N'nin tekli substitüsyonları boceprevire duyarlılığı azaltmamıştır. Aşağıdaki çift aminoasit substitüsyonları, boceprevire duyarlılıkta 10 kattan fazla bir azalmaya yol açmıştır: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N ve V36M+R155K.

HCV genotip 1b replikonuna karşı boceprevir aktivitesi, NS3 proteaz bölgesindeki şu aminoasit substitüsyonlarıyla azaltılmıştır (2-8 kat): V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M ve M175L. Aminoasit substitüsyonları A156S/T/V, V170A, R155W+A156G ve V36M+R155K, boceprevir duyarlılığında 10 kattan fazla bir azalmaya yol açmıştır. D168V'nin tekli substitüsyonu boceprevire duyarlılığı azaltmamıştır.

İki faz III çalışmada dört hafta süreyle peginterferon alfa-2b ve ribavirini takiben peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile günde üç kez VICTRELIS 800 mg alan daha önce tedavi edilmemiş hastaların ve önceki tedavisi başarısız olmuş hastaların birleştirilmiş veri analizinde başlangıçtan sonra RAV'lar (Direnç ile ilişkili varyantlar; direk etkili antiviral ajanlara dirençle bağlı HCV varyantlarıdır.) tüm hastaların %15'inde tespit edilmiştir. VICTRELIS ile tedavi edilip kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilemeyen ve numuneleri analiz edilen hastaların %53'ünde başlangıçtan sonra RAV'lar tespit edilmiştir.

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

VICTRELIS ile tedavi edilen hastalarda, interferona yanıt verme (tedavinin 4. haftasında viral yükte $\geq 1\text{-log}_{10}$ düşüş olarak tanımlanmıştır) daha az sayıda RAV'ların saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur; yanıt veren hastaların %6'sında RAV'lar saptanırken, tedavinin 4. haftasında viral yükündeki düşüş $< 1\text{-log}_{10}$ olan hastalarda (zayıf interferon yanıtı) bu oran %41'dir.

VICTRELIS ile tedavi edilip KVY'ye ulaşamamış ve başlangıç sonrası numuneleri RAV'lar için analiz edilen hastalarda interferona yanıt daha az sayıda RAV'ların tespitiyle ilişkili

bulunmuştur. Bu hastaların %31'inde başlangıçtan sonra RAV'lar bulunmasına karşın tedavinin 4. haftasında viral yükte $< 1\text{-log}_{10}$ düşüş olan hastaların %69'unda RAV'lar gözlenmiştir.

Popülasyon dizi analiziyle başlangıçta hastaların %8'sinde RAV'lar saptanmıştır. Genel olarak, peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile VICTRELIS 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, T54S, V55A veya R155K varyantlarının saptandığı hastalarda VICTRELIS'in etkililiği azalmış gibi görünmektedir. Başlangıçta bu varyantlara sahip olan ve peginterferon alfa-2b/ribavirine azalmış yanıt veren hastalar VICTRELIS ile tedavi edilen tüm hastaların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.

Boceprevir ile tedavi edilen ve KVV elde edemeyen hastaların takip analizi, vahşi tip virüs popülasyonunun arttığını ve boceprevire dirençli varyantların çoğunluğunun boceprevir tedavisinden sonra zaman içinde saptanamaz halde geldiğini göstermiştir. Tedavi sırasında boceprevire dirençli varyantların ortaya çıktığı Faz 2/3 çalışmalarda (P03523, P03659, P05216 ve P05101) KVV elde edemeyen, daha önce tedavi görmemiş ve görmüş 314 hastanın %73'ünde (228/314) tedaviden sonraki 3 yıl içinde popülasyon dizi analiziyle boceprevire dirençle ilişkilendirilen lokuslarda RAV saptanmamıştır. Varyantlar arasından, V36M'nin %91'i, T54A'nın %98'i, T54S'nin %71'i, V55A'nın %78'i, R155K'nin %76'sı, A156S'nin %92'si, I/V170A'nın %96'sı, R155K+T54S'nin %77'si ve R155K+V36M'nin %95'i popülasyon dizi analiziyle saptanamamıştır. Tüm RAV'lerin saptanamaz hale gelmesi için medyan süre 1.11 yıldır.

314 hastadan 230'u genotip 1a HCV ile enfekte ve 84'ü genotip 1b HCV ile enfektedir. Genotip 1a hastaların %70'inde (162/230) popülasyon dizi analiziyle boceprevire dirençle ilişkilendirilen lokuslarda RAV saptanmamıştır. Genotip 1a'da tüm RAV'lerin saptanamaz hale gelmesi için medyan süre 1.17 yıl bulunmuştur. Genotip 1a hastalarında ($> \%10$) gözlenen en önemli boceprevire dirençli varyantların saptanamaz hale gelmesi için medyan süreler şöyledir: R155K+V36M, 0.69 yıl; V36M, 0.89 yıl; R155K+T54S, 1.05 yıl; R155K, 1.08 yıl ve T54S, 1.14 yıl. Buna karşılık, genotip 1b hastaların %79'unda (66/84) popülasyon dizi analiziyle boceprevire dirençle ilişkilendirilen lokuslarda RAV saptanmamıştır. Genotip 1b'de tüm RAV'lerin saptanamaz hale gelmesi için medyan süre 1.04 yıldır. Genotip 1b hastalarında ($> \%10$) gözlenen en önemli boceprevire dirençli varyantların saptanamaz hale gelmesi için medyan süreler şöyledir: I/V170A, 0.46 yıl; T54A, 0.47 yıl; V55A, 0.83 yıl; A156S, 0.89 yıl ve T54S, 1.11 yıl.

Etkililik

VICTRELIS'in kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisindeki etkililiği, daha önce tedavi edilmemiş (SPRINT-2) ya da önceki tedavisi başarısız olmuş (RESPOND-2) yaklaşık 1,500 yetişkin hastada yürütülen Faz III klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da VICTRELIS'in mevcut bakım standardına (peginterferon alfa ve ribavirin) eklenmesi kalıcı viral yanıt (KVV) oranlarını tek başına bakım standardına 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 ribavirin vücut ağırlığına dayalı dozu (600-1,400 mg/gün oral yolla, günde iki doza bölünmüş)] ile kombine olarak günde üç kez oral VICTRELIS 800 mg'nin iki tedavi rejimini saptanabilir HCV-RNA düzeylerine sahip, kronik hepatit C HCV genotip 1 enfeksiyonu olan ve daha önce interferon alfa tedavisi almamış yetişkin 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 edilmiş 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 koldan birine yerleştirilmişlerdir:

- 48 hafta süresince Peginterferon alfa-2b + ribavirin (PR48).
- 4 hafta Peginterferon alfa-2b + ribavirin ardından 24 hafta boyunca günde üç kez VICTRELIS 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin. Hastalar daha sonra tedavinin 8. haftasında yanıt dayalı tedaviye göre (VICTRELIS-RGT) farklı tedavi rejimlerine devam etmiştir. Bu tedavi kolundaki tüm hastalarda VICTRELIS tedavisi 24 haftayla sınırlanmıştır.
 - Tedavinin 8. haftasında saptanamayan HCV-RNA'sı olan (erken yanıt verenler) ve aynı zamanda tedavinin 24. haftasına kadar HCV RNA saptanamayan hastalarda tedavi kesilmiş ve tedavinin 28. haftasındaki vizite kadar takibe alınmışlardır.
 - Tedavinin 8. haftasında ya da sonraki herhangi bir tedavi haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olan ancak tedavinin 24. haftasında HCV RNA saptanamayan (geç yanıt veren) hastalar 28. haftadaki vizitte körlenmiş bir şekilde plaseboya geçirilmiş ve ek olarak 20 hafta boyunca peginterferon alfa-2b + ribavirin tedavisine devam ederek toplam tedavi süresi 48 haftaya tamamlanmıştır.
- Dört hafta peginterferon alfa-2b + ribavirini takiben 44 hafta boyunca günde üç kez VICTRELIS 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin (VICTRELIS-PR48).

Tedavinin 24. haftasında plazmada saptanabilir HCV-RNA'sı olan tüm hastaların tedavisi kesilmiştir. Kalıcı Viral Yanıt (KVY) takip döneminin 24. haftasında saptanamayan¹ HCV-RNA olarak tanımlanmıştır.

Herhangi bir çalışma ilacından en az bir doz almış olan randomize hastalarda (Tam Analiz Seti Popülasyonu), VICTRELIS'in peginterferon alfa-2b ve ribavirine eklenmesi kombine kohortta KVY oranlarını tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde (VICTRELIS içeren kollarda %63 ila %66'ya karşılık PR48 kontrol için %38) arttırmış ve erken yanıt veren hastalarda tedavi süresini 28 haftaya düşürmüştür (bkz. Tablo 4). Peginterferon alfa-2b ile ribavirini içeren dört haftalık öncü tedavi sonrasında VICTRELIS veya plasebonun en az bir dozunu alan hastaların (Modifiye Edilmiş Tedavi Amaçlı Popülasyon) bir sekonder analizi, KVY oranlarının VICTRELIS içeren kollarda kombine kohortunda %67 ila %68, PR48 kontrolde ise %40 olduğunu göstermiştir.

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

Tablo 4.
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)
%95 GA	(58.4, 68.2)	(61.3, 71.0)	(32.8, 42.7)
TSY (Saptanmayan 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)
*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'dir. 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 kadındır.			
†Nüks oranı, tedavi sonunda HCV RNA saptanmayan ve takip döneminin sonunda HCV-RNA saptanan hastaların, tedavi sonunda (TSY) saptanmayan HCV-RNA'sı olan ve takip dönemi sonu verileri eksik olmayan hastalara oranıdır.			
‡ KVY: Takip döneminin 24. haftasında saptanmayan ¹ plazma HCV-RNA olarak tanımlanmıştır. Eğer takip döneminin 24. haftasından sonra başka HCV-RNA değerleri mevcut ise, Takip Haftası 24'ten sonraki dönemde mevcut olan en son değer kullanılmıştır. Eğer Takip Haftası 24'te ve 24'ten sonra bu tür değerler yoksa, Takip Haftası 12 değeri kullanılmıştır. KVY oranları ("eksik=başarısızlık" yaklaşımı ile), tablodakilerle hemen hemen aynıdır. Kontrol için %37, VICTRELIS-RGT için %62, VICTRELIS-PR48 için %65.			
§Sirozlu hasta sayısı sınırlıdır ((toplam 53 hastadan 40'ı VICTRELIS ile tedavi edilmiştir).			

İnterferona yanıt (tedavinin 4. haftasında viral yükte $\geq 1\text{-log}_{10}$ azalma olarak tanımlanmıştır) KVY'yi öngörmüştür. Tedavinin 4. haftasında interferon yanıtı gösteren hastalarda, VICTRELIS ile kombine peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisi %79-81 arasında değişen KVY oranları sağlamıştır; bakım standardıyla tedavi için bu oran %51'dir. Tedavinin 4. haftasında viral yükte $<1\text{-log}_{10}$ azalma olan hastalarda (zayıf interferon yanıtı), peginterferon alfa-2b ve ribavirin ve VICTRELIS kombinasyonu ile tedavi, bakım standardı alan hastalardaki %4 KVY ile karşılaştırıldığında %28-38 KVY oranlarıyla sonuçlanmıştır.

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

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

Tablo 5 daha önce tedavi edilmemiş erken yanıt veren ve geç yanıt veren ve tedavi haftası 28'e kadar benzer tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıtı tedavi koluna göre sunmaktadır. VICTRELIS-RGT kolundaki hastaların %57'sinde (208/368) ve VICTRELIS -PR48 kolundaki hastaların %56'sında (204/366) tedavinin 8.haftasında saptanamayacak düzeyde HCV-RNA mevcuttur; bu oran PR kolunda %17'dir (60/363).

Tablo 5.

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

	VICTRELIS - RGT	VICTRELIS - PR48	Farkın nokta tahmini (VICTRELIS -RGT eksi VICTRELIS - 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 24 haftalık üçlü tedavi süresi yerine üçlü tedavi süresinin 32 haftaya uzatılarak toplam 48 hafta olması tavsiye edilmektedir.

Eş zamanlı HIV enfeksiyonu olan hastalar

P05411, kronik HCV enfeksiyonu için daha önce tedavi almamış HIV ve HCV genotip 1 enfeksiyonları olan hastalarda oral yolla günde üç kez VICTRELIS 800 mg ile birlikte PR [subkutan yolla peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta ve vücut ağırlığına dayalı ribavirin dozajı (oral yolla günde 600-1,400 mg)] kombinasyonunu tek başına PR ile karşılaştıran bir Faz II randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmadır. Hastalar 4 hafta PR, ardından PR ile birlikte 44 hafta süreyle VICTRELIS veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Hastalar stabil HIV hastalığına sahiptir (HIV-1 viral yükü < 50 kopya/ml ve CD4 sayısı ≥ 200 hücre/µL) ve bir antiretroviral rejimi almaktadır. Hastaların büyük kısmı (%87; 85/98) HIV nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTİ'ler) ile kombine olarak ritonavir destekli bir HIV proteaz inhibitörü (Pİ) alıyordu. En yaygın şekilde alınan HIV Pİ atazanavirdi, onu lopinavir ve darunavir izliyordu. Hastalar 2:1 oranında randomize edilmiş ve siroz/fibroza ve başlangıçtaki HCV-RNA'ya (< 800,000 IU/mL'ye karşı ≥ 800,000 IU/mL) dayanarak sınıflandırılmıştır.

KVY oranı VICTRELIS ile PR kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda %62.5 (40/64), tek başına PR ile tedavi edilen hastalarda ise %29.4'dür (10/34) (bkz. Tablo 6).

Eş zamanlı HIV enfeksiyonu olan hastaların, KVY'ye ulaşamayan ve popülasyon dizi analizi yapılan sınırlı bir sayısında başlangıç sonrası RAV'ların prevalansı SPRINT-2 çalışmasında tek bir enfeksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6
Daha önce tedavi almayan HIV koenfeksiyonlu hastalarda Kalıcı Viral Yanıt (KVY)*, Tedavi Sonu Yanıt (TSY) ve HCV Nüks† Oranları

	VICTRELIS-PR48	PR48
KVY‡ % (n/N)	%62.5 (40/64)	%29.4 (10/34)
TSY % (n/N)	%65.6 (42/64)	%29.4 (10/34)
Nüks % (n/N)	%4.8 (2/42)	%10 (1/10)

* 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=98). Randomize edilen hastaların ortalama yaşı 43.6'dır. Hastaların ırk dağılımı şöyledir: %82 Beyaz, %18 Beyaz ırk dışı, %14 Siyah, %3 Asyalı ve %1 karışık ırk. Hastaların cinsiyete göre dağılımı %69 erkek ve %31 kadındır. Bu çalışmaya sirozlu 5 hasta alınmıştır ve sirozlu hastaların 4'ü VICTRELIS kolundadır.

† HCV Nüks Oranı, tedavi sonunda HCV RNA saptanmayan ve takip döneminin sonunda HCV-RNA saptanan hastaların, tedavi sonunda (TSY) saptanmayan HCV-RNA'sı olan ve takip dönemi sonu verileri eksik olmayan hastalara oranıdır.

‡ KVY: Takip döneminin 24. haftasında saptanamayan¹ HCV-RNA olarak tanımlanmıştır. Takip döneminin 24. haftasında ve sonrasındaki dönemde mevcut olan en son değer. Böyle bir değer bulunmadığında, takip döneminin 12. haftasındaki değer ileri taşınmıştır.

Önceki tedavisinde başarısız olunan hastalar: interferon ve ribavirin tedavisine daha önce kısmi yanıt verenler ve nüks edenler

RESPOND-2 (P05101), önceki peginterferon alfa+ribavirin tedavisinin başarısız olduğu ve interferona yanıt verdiği gösterilmiş (daha önce 12. hafta itibariyle HCV-RNA viral yükünde $\geq 2 \log_{10}$ azalma olması ya da önceki tedavinin sonunda HCV-RNA'nın saptanmaması ve sonrasında plazmada HCV RNA saptanması şeklinde tanımlanmıştır) kronik hepatit C HCV genotip 1 enfeksiyonlu yetişkin hastalarda PR [subkutan yolla peginterferon alfa-2b 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ 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 VICTRELIS'in 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 olması şeklinde tanımlanmıştır) dışlanmıştır. Hastalar 1:2:2 oranında randomize edilmiş ve önceki tedavi yanıtına (nükslü hastalara karşı kısmi yanıt verenler) ve HCV alt tipine (1a'ya karşı 1b) göre aşağıdaki tedavi kollarından birine yerleştirilmiştir:

- 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 etmiştir. Bu tedavi kolundaki tüm hastalarda VICTRELIS tedavisi 32 hafta ile sınırlandırılmıştır.
 - Tedavinin 8. (erken yanıt verenler) ve 12. haftalarında saptanamaz HCV-RNA'sı olan hastalar tedaviyi 36. haftadaki vizitte tamamlamıştır.
 - Tedavinin 8. haftasında saptanabilir ancak sonrasında 12. haftada saptanamaz HCV-RNA'sı olan hastalar (geç yanıt verenler) 36. haftada körlenmiş koşullarda plaseboya geçirilmiş ve toplam tedavi süresi 48 hafta olacak şekilde peginterferon alfa-2b+ribavirin ile tedaviye 12 hafta daha devam etmiştir.

- Dört haftalık peginterferon alfa-2b + ribavirini takiben 44 hafta boyunca günde üç kez VICTRELIS 800 mg + peginterferon alfa-2b + ribavirin (VICTRELIS -PR48).

Tedavinin 12. haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olan tüm hastaların tedavisi kesilmiştir. Kalıcı Viral Yanıt (KVY) takip döneminin 24. haftasında saptanamayan¹ HCV-RNA olarak tanımlanmıştır.

Herhangi bir çalışma ilacından (Tam Analiz Seti Popülasyonu) en az bir doz almış randomize hastalarda VICTRELIS'in peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisine eklenmesi KVY oranlarını tek başına peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisi ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttırmış (VICTRELIS içeren kollarda %59 ila %66'ya karşın PR48 kontrol grubunda %21) ve önceki tedavisi başarısız olmuş hastaların pek çoğunda tedavi süresini 36 haftaya düşürmüştür (bakınız Tablo 7). Peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile dört haftalık öncü tedavi sonrasında en az bir doz VICTRELIS ya da plasebo alan hastaların sekonder analizi (modifiye edilmiş tedavi amaçlı popülasyon-mITT) KVY oranlarının VICTRELIS içeren kollarda %61 ila %67 olmasına karşın PR48 kontrol grubunda %22 olduğunu göstermiştir.

İster önceki tedaviye yanıtın sınıflamasına isterse de tedavinin 4. haftasındaki HCV-RNA düşüşüne dayanarak tanımlanmış olsun, KVY'ye ulaşma hastanın peginterferon alfa-2b ve ribavirin tedavisine yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (bakınız Tablo 7). Tedavinin 4. haftasındaki yanıt, önceki tedavi yanıtıyla karşılaştırıldığında KVY'yi daha güçlü biçimde öngörmüştür ve hastanın tedavi sırasında interferona yanıtının belirlenmesine olanak tanımıştır.

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

Tablo 7.
Önceki tedavilerinde başarısız olmuş hastalarda Kalıcı Viral Yanıt (KVY) *,
Tedavi Sonu Yanıt (TSY) ve Nüks Oranları**

		VICTRELIS RGT (N=162)	VICTRELIS 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)
		Nüks** %, (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	Daha Önce Kısmi Yanıt Verenler ***	KVY ^{‡‡} % (n/N) 40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		TSY %, (n/N) 54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Nüks** %, (n/N) 18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Önceden Nüks Etmış Hastalar[†]	KVY ^{‡‡} % (n/N) 69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		TSY %, (n/N) 79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Nüks** %, (n/N) 14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Öncü Tedaviye Yanıt[‡] (Viral Yükte Azalma)	<1-log₁₀ azalma	KVY ^{‡‡} % (n/N) 33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		TSY %, (n/N) 41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Nüks** %, (n/N) 12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥1-log₁₀ azalma	KVY ^{‡‡} % (n/N) 73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		TSY %, (n/N) 86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Nüks** %, (n/N) 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'dir. Hastaların ırk dağılımı şöyledir: %85 Beyaz, %12 Siyah, %1 Asyalı, <%1 karışık ırklardan, <%1 Hawaii ya da Diğer Pasifik Adaları Yerlisi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı %67 erkek ve %33 kadındır.

** Nüks Oranı, tedavi sonunda HCV RNA saptanmayan ve takip döneminin sonunda HCV-RNA saptanan hastaların, tedavi sonunda (TSY) saptanmayan HCV-RNA'sı olan ve takip dönemi sonu verileri eksik olmayan hastalara oranıdır

***Daha önce kısmi yanıt veren hastalar = peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile önceki tedavilerinin en az 12 haftasından sonra KVY'ye erişemeyen ancak 12. haftada HCV-RNA'da $\geq 2 \log_{10}$ azalma gösteren ve tedavi sonunda saptanabilir HCV-RNA'sı olan hastalar.

[†]Daha önce nüks olan hastalar = En az 12 hafta Peginterferon alfa ve Ribavirin ile tedavi edildikten sonra KVY'ye ulaşamamış ancak tedavi sonunda HCV-RNA'sı saptanamaz seviyede olan hastalar.

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

^{‡‡} KVY: Takip döneminde saptanamayan plazma HCV-RNA olarak tanımlanır. Takip döneminin 24. haftası sonrasında başka HCV-RNA değerleri mevcutsa, takip döneminin 24. haftası sonrası dönemdeki en son mevcut değer kullanılmıştır. Takip döneminin 24. haftası ve sonrasında böyle bir değer bulunmadığında, takip döneminin 12. haftasındaki değer kullanılmıştır. KVY oranları ("eksik = başarısızlık" yaklaşımıyla KVY): 17/80 [%21.3] PR48, 94/162 [58.0] VICTRELIS-RGT, 106/161 [%65.8] VICTRELIS-PR48.

[§]Sirozlu hasta sayısı sınırlıdır (sirozlu toplam 49 hastadan 39'u VICTRELIS ile tedavi edilmiştir).

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

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

Tablo 8 daha önceki tedavisi başarısız olmuş erken yanıt veren, geç yanıt veren ve tedavi haftası 36'ya kadar benzer tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıtı tedavi koluna göre sunmaktadır.

Tablo 8.

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

	VICTRELIS-RGT	VICTRELIS-PR48	Farkın nokta tahmini (VICTRELIS-RGT eksi VICTRELIS - 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).

Önceki tedaviye yanıt vermemiş hastalar: daha önce interferon ve ribavirin tedavisine yanıt vermeyenler ve kısmi yanıt verenler

PROVIDE (P0514) önceki Faz 2 ve 3 VICTRELIS kombine tedavi çalışmalarının PR kontrol kollarındayken KVY'ye ulaşmamış kronik hepatit C (HCV) genotip 1 enfeksiyonlu yetişkin hastalarda PR [subkutan yolla haftada 1.5 µg/kg peginterferon alfa-2b ve oral yolla günde iki kez bölünmüş dozlar halinde, vücut ağırlığına dayalı ribavirin (600 – 1,400 mg BID)] ile birlikte günde üç kez oral yolla alınan 800 mg VICTRELIS'in incelendiği açık, tek kollu bir çalışmadır. Ana çalışmada PR'nin son dozundan sonraki 2 hafta içerisinde PROVIDE çalışmasına dahil edilen hastalar 44 hafta süreyle günde üç kez 800 mg VICTRELIS + PR almıştır. Bu çalışmaya 2 hafta içinde dahil edilemeyen hastalar 4 hafta süreyle PR aldıktan sonra 44 hafta süreyle günde üç kez 800 mg VICTRELIS + PR almıştır.

Hastalar arasında, %62 (104/168) genotip 1a ve %38 (63/168) genotip 1b bulunmaktadır. Hastaların %10'u (17/168) sirozludur ve bunların arasında tedaviye daha önce hiç yanıt vermemiş 3 hasta (%6), daha önce nüks yaşamış 2 hasta (%7) ve daha önce tedaviye kısmi yanıt vermiş 12 hasta (%14) bulunuyordu.

Herhangi bir çalışma ilacının en az bir dozunu almış olan hastalar (Tedavisi Amaçlanan Popülasyon) için KVY oranları Tablo 9'da gösterilmiştir.

En az bir doz VICTRELIS almış olan hastalar için (yani, PR alıştırması sırasında ilacı bırakan hastalar hariç) KVV oranları, tedaviye yanıt vermeyenlerde %41, kısmi yanıt verenlerde %67 ve nüks yaşayanlarda %96'dır.

Tablo 9
Daha önceki tedavisi başarısız olmuş hastalarda Kalıcı Viral Yanıt (KVV)*, Tedavi Sonu Yanıt (TSY) ve Nüks Oranları**

	Ana çalışmada tedaviye hiç yanıt vermeyenler*** (52)	Ana çalışmada tedaviye kısmi yanıt verenler*** (85)	Ana çalışmada nüks yaşayanlar† (29)	Tümü (168)
KVV[§] % (n/N)	%38 (20/52)	%67 (57/85)	%93 (27/29)	%63 (106/168)
TSY % (n/N)	%44 (23/52)	%82 (70/85)	%97 (28/29)	%73 (123/168)
Nüks** % (n/N)	%13 (3/23)	%15 (10/67)	%0 (0/27)	%11 (13/119)

* Tedavi Amaçlı (ITT) popülasyon herhangi bir çalışma ilacının (peginterferon alfa-2b, ribavirin ya da VICTRELIS) en az bir dozunu almış tüm hastaları içermiştir (N=168). Hastaların ırk dağılımı şu şekildedir: %84 beyaz, %13 siyah, %2 Asyalı, %1 diğerleri. Hastaların cinsiyete göre dağılımı %67 erkek, %33 kadındır.

** Nüks oranı, tedavi sonunda HCV RNA saptanmayan ve takip döneminin sonunda HCV-RNA saptanan hastaların, tedavi sonunda saptanmayan HCV-RNA'sı olan ve takip dönemi sonu verileri eksik olmayan hastalara oranıdır.

*** Tedaviye hiç yanıt vermeyen: Peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi haftası 12'ye kadar 2-log₁₀'dan az HCV-RNA düşüşü yaşamış hasta.

**** Tedaviye Kısmi Yanıt Veren: Daha önce peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile en az 12 haftalık tedaviden sonra KVV'ye ulaşamamış, fakat 12. Haftada HCV-RNA'da ≥ 2 log₁₀'luk bir düşüş sergileyen ve Tedavi Sonunda saptanabilir HCV-RNA'sı olan hasta.

† Nüks Yaşayan: Daha önce peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile en az 12 haftalık tedaviden sonra KVV'ye ulaşamamış ancak tedavi sonunda HCV-RNA'sı saptanmayan hasta.

§ KVV: KVV takip döneminin 24. haftasında plazmada HCV-RNA'nın saptanamaz¹ olması şeklinde tanımlanmıştır (ITT popülasyonu). Eğer takip döneminin 24. haftasında sonra başka HCV-RNA değerleri mevcut ise, takip döneminin 24. haftasından sonraki dönemde mevcut olan en son değer kullanılmıştır. Eğer takip döneminin 24. haftasında ve sonrasında bu tür değerler yoksa, takip döneminin 12. haftasındaki değer kullanılmıştır.

Uzun süreli etkililik verileri

VICTRELIS'e dayalı bir rejimle KVV elde eden hastaların 3 yıllık takip çalışmasında, hastaların > %99'unun (693/696) mevcut takip dönemi (medyan süre 3.4 yıl) boyunca KVV'yi (nüks olmaması) koruduğu gösterilmiştir.

VICTRELIS'in 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 VICTRELIS alınmasının sağladığı ilave değerlerin derecesi, sadece ikili tedaviyle KVV'ye ulaşma olasılığına bağlı olacaktır. Daha önce tedavi almamış, üçlü tedavi alan C/C hastaların %89'unda tedavinin 8. haftasında tespit edilemez HCV-RNA mevcuttur ve daha kısa süreli tedavi için uygundular; bu oran, daha önce tedavi edilmemiş C/C olmayan hastalarda %52'dir.

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

Tablo 10
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 kaydedeğer fayda görme (daha yüksek KVY oranları veya kısa tedavi süresi) olasılığı bulunmayan hastaları güvenilir şekilde saptayıp saptayamadığı halen araştırılmaktadır.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda anemi tedavisinde ribavirin dozunun azaltılması ile eritropetin kullanımının karşılaştırması

Daha önce tedavi edilmemiş CHC genotip 1 enfeksiyonu olan ve PR [subkutan yolla peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/hafta ve oral yolla günde iki kez bölünmüş halde vücut ağırlığına dayalı olarak ribavirin (600 – 1,400 mg BID)] ile oral yolla günde üç kez VICTRELIS 800 mg'nin kombinasyonunu aldıktan sonra anemi gelişen 60'ı sirozlu 687 hastada anemi tedavisine yönelik iki stratejiyi (eritropetin kullanımı veya ribavirin dozunun azaltılması) karşılaştıran randomize, paralel kollu, açık bir çalışma (P06086) yürütülmüştür.

Serum hemoglobin konsantrasyonlarının ≤ 8.5 g/dL'ye düşmesi halinde, hastalar eritropetin kullanımı veya ribavirin dozunun azaltılmasını içeren ilave anemi müdahaleleriyle tedavi edilebiliyordu.

Ribavirinin azaltılmış dozunu almak üzere randomize edilen ve eritropetin almak üzere randomize edilen hastalarda KVY oranları benzer bulunmuştur.

Tablo 11
Daha önce tedavi edilmemiş hastalarda anemiye yönelik müdahalede ribavirin dozunda azaltıma karşılık eritropetin kullanımında Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY)* ve Nüks[†] Oranları

	Ribavirinin azaltılmış dozunu almak üzere randomize edilen hastalar (N=249)	Eritropetin almak üzere randomize edilen hastalar (N=251)
KVY[‡] % (n/N)	%71.5 (178/249)	%70.9 (178/251)
Nüks % (n/N)	%9.7 (19/196)	%9.6 (19/197)

* Tam Analiz Seti (FAS) anemi gelişen (serum hemoglobini tedavi döneminde yaklaşık ≤ 10 g/dl) ve azaltılmış ribavirin dozuna veya eritropetin kullanımına randomize edilen tüm hastaları içermiştir (N=500). Randomize edilen hastaların ortalama yaşı 49'dur. Hastaların ırk dağılımı şöyledir: %77 beyaz, %19 siyah ve %4 diğer. Hastaların cinsiyete göre dağılımı %37 erkek ve %63 kadındır.

† Nüks oranı, tedavi sonunda HCV RNA saptanmayan ve takip döneminin sonunda HCV-RNA saptanan hastaların, tedavi sonunda (TSY) saptanmayan HCV-RNA'sı olan ve takip dönemi sonu verileri eksik olmayan hastalara oranıdır.

‡ KVV: KVVY takip döneminin 24. haftasında plazmada HCV-RNA'nın saptanamaz olması şeklinde tanımlanmıştır. Takip döneminin 24. haftasında ya da sonrasındaki dönemde mevcut olan en son değer. Eğer böyle bir değer bulunmuyorsa takip döneminin 12. haftasındaki değer ileri taşınmıştır. KVVY oranları ("eksik = başarısızlık" yaklaşımıyla KVVY) benzerdi. Ribavirin azaltılmış dozunu almak üzere randomize edilen hastalar: %69.9 (174/249); eritropoietin almak üzere randomize edilen hastalar: %68.5 (172/251).

Anemiye müdahalede ribavirin dozu ≥ 5 adımda azaltılan 77 hasta mevcuttur. Bu hastaların çoğunda (n=54), en az 14 gün süreyle alınan en düşük ribavirin dozu günde ≥ 600 mg'dir. Sınırlı sayıda hasta (n=12) en az 14 gün süreyle günde ≤ 200 mg ribavirin almıştır.

Anemi nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı şöyledir: ribavirin azaltılmış dozunu almak üzere randomize edilen hastalarda %2 (5/249) ve eritropoietin almak üzere randomize edilen hastalarda %2 (6/251). Transfüzyon oranı ribavirin azaltılmış dozunu almak üzere randomize edilen hastalarda %4 (10/249) ve eritropoietin almak üzere randomize edilen hastalarda %2'dir (5/251).

Eritropoiez stimulan ajanların kullanımı, pulmoner emboli, akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler travma ve derin ven trombozunu içeren tromboembolik olayların riskinde artışla ilişkili bulunmuştur.

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

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, VICTRELIS ile kronik viral hepatit C'li pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt grubunda elde edilen çalışma sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim :

Boceprevir oral uygulamayı takiben 2 saatlik medyan T_{maks} ile absorbe edilmiştir. Kararlı durumda EAA, C_{maks} ve C_{min} dozla orantılı olandan daha az artmıştır. Bireysel maruz kalımların büyük ölçüde 800 mg ve 1,200 mg'da örtüşmesi yüksek dozlarda emilimin azaldığını 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 EAA(T) 6,147 ng.saat/mL, C_{maks} 1,913 ng/mL ve C_{min} 90 ng/mL ile karakterizedir. Farmakokinetik sonuçlar sağlıklı gönüllüler ve HCV ile enfekte olmuş hastalarda benzerdir. Boceprevirin mutlak biyoyararlanımı henüz çalışılmamıştır.

Gıdaların oral emilime etkisi:

VICTRELIS mutlaka besinlerle birlikte alınmalıdır. Gıdalar günde üç kez 800 mg boceprevir maruziyetini ilacın öğünle beraber uygulanması durumunda açlık durumuna göre %60'a kadar arttırlar. Boceprevirin biyoyararlanımı öğünün tipine (örn., yüksek oranda yağlıya karşın düşük oranda yağlı) ya da öğünden 5 dakika öncesinde, öğün sırasında ya da öğünün tamamlanmasından hemen sonra alınmasına bağımlı değildir.

Dağılım:

Boceprevirin ortalama görünür dağılım hacmi kararlı durumda 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 baskın olan diastereomer farmakolojik olarak aktiftir.

Biyotransformasyon :

In vitro çalışmalar boceprevirin primer olarak aldo-ketoreduktaz (AKR) aracılığıyla HCV'ye karşı inaktif olan keton grubu indirgenmiş metabolitlere metabolize edildiğini göstermektedir. 800 mg tek oral doz ^{14}C -boceprevirin ardından dolaşımda en çok bulunan metabolitler, ortalama maruziyeti bocepreviden 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:

Veriler boceprevirin esas olarak karaciğerden atıldığını göstermektedir. Boceprevirin, ortalama plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 3.4 saattir. Boceprevir 161 L/saat'lik ortalama toplam vücut klirensine (CL/F) sahiptir. 800 mg oral tek doz ^{14}C -boceprevir uygulamasını takiben dozun yaklaşık %79 ve %9'u sırasıyla feçes ve idrarla atılır ve radyoizotopla işaretli ilacın sırasıyla yaklaşık %8 ve %3'ü boceprevir olarak feçes ile ve idrar ile atılmıştır.

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 bulunmamıştır ve herhangi bir doz ayarlaması önerilmez. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda VICTRELIS'in kullanımında ek bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Böbrek yetmezliği:

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında farmakokinetik parametreler bakımından klinik yönden anlamlı farklar gözlenmemiştir. Boceprevir diyalizle uzaklaştırılmaz. Bu hastalarda ve herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet:

Faz III çalışmalarda yetişkin hastalarda cinsiyetle ilişkili herhangi bir farmakokinetik farklılık gözlenmemiştir.

İrk:

VICTRELIS'in popülasyon farmakokinetik analizi, ırkın maruziyet üzerinde belirgin herhangi bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir

Yaş:

VICTRELIS'in popülasyon farmakokinetik analizi yaşın maruziyet üzerinde belirgin herhangi bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve tavşanlarda fetal gelişim üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir. (bkz. Bölüm 5.3).

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 mutajenite, insan periferik kan lenfositleri ve fare mikronukleus tayinlerini içeren bir dizi *in vitro* veya *in vivo* tayinde genotoksik bulunmamıştır.

İki yıllık karsinogenite çalışmalarında önerilen tedavi dozunda insanlardakinden 5.7 kat daha yüksek sistemik maruz kalımlarda farelerde karsinogenite gözlenmemiş ancak hepatoselüler adenomların insidansında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olmuştur. Sıçanlarda herhangi bir karsinom veya adenom gözlenmemiştir. 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 daha yüksek maruz kalımlarda, boceprevir dişi sıçanlarda fertilitte ve erken embriyonik gelişim üzerinde geri dönüşlü etkilere yol açmıştır. Erkek sıçanlarda da, muhtemelen testis dejenerasyonunun bir sonucu olarak fertilitede azalma gözlenmiş ancak farelerde ve maymunlarda testis dejenerasyonu gözlenmemiştir. Boceprevirin, anne açısından toksik doz düzeylerinde hem sıçanlarda hem de tavşanlarda embriyonik veya teratojenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir.

Genç sıçanlarda elde edilen veriler, muhtemelen bazı metabolizma yollarının olgunlaşmamış olması nedeniyle boceprevirin farmakokinetik profilinin erişkin sıçanlardakinden farklı olabileceğini ortaya koymaktadır. Klinik pediatrik 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

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

2 yıl

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Eczacı tarafından hastaya verilene kadar buzdolabında (2°C - 8°C) saklanmalıdır.

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 (son kullanma tarihini geçmemek kaydıyla) saklanabilir. Bu süre bittikten sonra kalan ilaçlar imha edilmelidir.

Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

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 açlar/PVC/aluminyum blisterler 12 kapsül içerirler.

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

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