

Information till hälso- och sjukvårdspersonal angående läkemedelsinteraktioner mellan VICTRELIS® (boceprevir) med ritonavir-boosttrade HIV proteashämmare

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med den europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA), vill MSD informera dig om ny information avseende läkemedelsinteraktioner mellan boceprevir, en peroral hepatit C virus (HCV) NS3/4A proteashämmare, och ritonavir-boosttrade HIV proteashämmare.

Sammanfattning

- **En farmakokinetisk studie av friska försökspersoner som samtidigt fick boceprevir och ritonavir i kombination med atazanavir, eller med darunavir, eller med lopinavir visade följande:**
 - Påtagligt minskad exponering för HIV proteashämmarna, med genomsnittliga dalvärden reducerade med 49% för atazanavir/rtv, 59% för darunavir/rtv och 43% för lopinavir/rtv.
 - Minskad exponering för boceprevir med 45% tillsammans med lopinavir/rtv och 32% med darunavir/rtv. Emellertid påverkades exponeringen för boceprevir inte nämnvärt av samtidig administrering med atazanavir/rtv .
- **Baserat på dessa farmakokinetiska data har kapitel 4.5 i produktresumén för Victrelis uppdaterats enligt följande:**
 - Samtidig administrering av boceprevir och darunavir/rtv eller lopinavir/rtv rekommenderas inte.
 - Samtidig administrering av boceprevir och atazanavir/ritonavir resulterade i lägre exponering för atazanavir. Detta skulle i vissa fall kunna ge lägre effekt och behandlingssvikt mot HIV. Samtidig behandling kan övervägas från fall till fall, och kan ges om det bedöms nödvändigt, förutsatt att patienten har en välbehandlad HIV-infektion med icke kvantifierbara virusnivåer, och att ingen kliniskt relevant resistens föreligger mot de HIV-läkemedel som ges. Ökad klinisk och laboratoriemässig övervakning krävs i sådana fall.
- **Dessa farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner kan vara kliniskt betydelsefulla för patienter som är infekterade med både kronisk HCV och HIV, genom att potentiellt minska effekten av dessa läkemedel vid samtidig behandling.**
- **Vårdpersonal bör diskutera dessa fynd med patienter som i nuläget får samtidig behandling med någon HIV-proteashämmare och boceprevir. Dessa patienter bör övervakas noggrant avseende effekt av HCV-behandlingen, liksom den virologiska effekten av HIV-behandlingen**
- **Patienter bör ges rådet att kontakta behandlande läkare innan någon medicinering avbryts.**
- **Data saknas avseende farmakokinetisk interaktion med andra ritonavir-boosttrade proteashämmare.**

Ytterligare information om dessa rekommendationer till sjukvårdspersonal

Aktuella studien genomfördes av MSD på önskemål av EMA:s vetenskapliga kommitté (CHMP). Vid tidpunkten för registrering av Victrelis fanns bara interaktionsdata avseende ritonavir tillgängligt, vilka inte visade någon signifikant interaktion. Baserat på detta förväntades inte några signifikanta interaktioner med ritonavir-bostrade HIV proteashämmare. Detta behövde emellertid utredas ytterligare med specifika data för ritonavir-bostrade proteashämmare.

Som en konsekvens av detta utvärderade en farmakokinetisk studie på 39 friska försökspersoner interaktioner mellan Victrelis och ritonavir-bostrade HIV proteashämmare.

Samtidig administrering av Victrelis med ritonavir i kombination med atazanavir eller darunavir, eller med lopinavir/ritonavir resulterade i påtagligt reducerad exponering för HIV-proteashämmarna och av boceprevir.

Mer specifikt reducerade Victrelis den genomsnittliga dalkoncentrationen av ritonavir-bostrat atazanavir, lopinavir, och darunavir med 49%, 43% respektive 59%. Utöver reducerade dalkoncentrationer observerades genomsnittliga minskningar av AUC med respektive 35%, 34% och till 44% för atazanavir, lopinavir och darunavir. Minskningar av C_{max} för atazanavir, lopinavir, och darunavir sågs med 25%, 30% och 36%.

Samtidig administrering av Victrelis med ritonavir-bostrat atazanavir påverkade inte exponeringen för Victrelis nämnvärt, men samtidig administrering av Victrelis och lopinavir/ritonavir eller med ritonavir-bostrat darunavir minskade AUC för boceprevir med 45% respektive 32%.

Det bör påpekas att säkerhet och effekt av Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin för behandling av kronisk hepatit C genotyp 1 hos patienter med samtidig HIV-infektion inte har fastställts. Kliniska studier pågår för att bekräfta effekt och säkerhet av Victrelis hos dessa patienter, liksom för att få information om den kliniska relevansen av dessa farmakokinetiska fynd.

Vårdpersonal som kan ha initierat behandling med Victrelis i kombination med peginterferon alfa och ribavirin hos HIV-HCV-dubbelinfekterade patienter med full suppressiv antiviral behandling innehållande en ritonavir-bostrad proteashämmare bör diskutera fynden med sina patienter, och noggrant följa dem avseende effekter av HCV-behandling, liksom för eventuellt virologiska genombrott av HIV. Patienter bör instrueras om att kontakta behandlande läkare innan de avbryter behandling med något läkemedel.

Biverkningsrapportering

Vänligen rapportera eventuella allvarliga biverkningar som kan misstänkas vara associerade med användandet av Victrelis till Läkemedelsverket (<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Rapportera-biverkningar/>).

Information om kommunikation

Produktinformationen (produktresumé och bipacksedel) kommer att revideras för att inkludera denna information och distribueras efter godkännande av CHMP.

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgängligt på europeiska läkemedelsverkets hemsida:

<http://www.ema.europa.eu>.


Victrelis är indicerat för behandling av kronisk hepatit C (CHC) genotyp 1-infektion, i kombination med peginterferon alfa och ribavirin, hos vuxna patienter med kompenserad leversjukdom som är

tidigare obehandlade eller som inte har svarat på tidigare behandling. Kliniska prövningar avseende patienter med samtidig HIV/HCV-infektion pågår.

Om du har frågor, eller önskar ytterligare information, vänligen kontakta Medicinsk Information (tel. 077 5700488 eller medicinskinformation@clinicaltesting.se).

Sollentuna 22 februari 2012

Med vänliga hälsningar
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB


Tryggve Ljung
Medicinsk chef