

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Victrelis 200 mg, kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg boceprewiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Każda kapsułka posiada żółtawobrazowe, nieprzezroczyste wieczko z nadrukowanym czerwonym tuszem logo „MSD” oraz białawy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym czerwonym tuszem kodem „314”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (CHC), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Victrelis powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

#### Dawkowanie

Victrelis musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Victrelis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny (PR).

Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany jest doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej.

#### Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni lub u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem

Podane poniżej zalecenia dotyczące dawkowania różnią się w niektórych podgrupach pacjentów od schematów dawkowania ocenianych w badaniach 3. fazy (patrz punkt 5.1).

Tabela 1

Czas trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, ang. *Response-Guided Therapy*) u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryną zakończyło się niepowodzeniem

	OCENA* (wyniki oznaczania HCV RNA <sup>†</sup> )		DZIAŁANIE
	W 8. tygodniu leczenia	W 24. tygodniu leczenia	
<b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b>	Niewykrywalne	Niewykrywalne	<p><i>Czas trwania leczenia = 28 tygodni</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie</li> <li>2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (peginterferon alfa i rybawiryna [PR] + Victrelis) i zakończenie w 28. tygodniu leczenia (28 TL).</li> </ol>
	Wykrywalne	Niewykrywalne	<p><i>Czas trwania leczenia = 48 tygodni<sup>‡</sup></i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie</li> <li>2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR + Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie</li> <li>3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL.</li> </ol>
<b>Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się</b>	Niewykrywalne	Niewykrywalne	<p><i>Czas trwania leczenia = 48 tygodni</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie</li> <li>2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR + Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie</li> <li>3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL.</li> </ol>
	Wykrywalne	Niewykrywalne	

### **\*Zasady przerywania leczenia**

Jeśli w 8. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru kwasu rybonukleinowego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV RNA) wynoszący co najmniej 1000 j.m./ml, należy w 8. tygodniu leczenia przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Jeśli w 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru HCV RNA wynoszący co najmniej 100 j.m./ml, należy w 12. tygodniu leczenia przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Jeśli w 24. tygodniu leczenia u pacjenta potwierdzono wykrywalny pomiar HCV RNA, należy w 24. tygodniu przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

† W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczano za pomocą testu Roche COBAS TaqMan 2,0 z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.

‡ Powyższy schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie (patrz punkt 5.1).

### Wszyscy pacjenci z marskością wątroby i pacjenci niereagujący na leczenie (null responders)

- Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni: 4 tygodnie terapii dwulekowej w schemacie peginterferon alfa+ rybawiryna, a następnie 44 tygodnie terapii trójlekowej w schemacie peginterferon alfa + rybawiryna + Victrelis. (Informacje na temat zasad przerywania leczenia dotyczących wszystkich pacjentów podano w Tabeli 1).
  - o Czas trwania terapii trójlekowej wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia produktem leczniczym Victrelis (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zastąpienia schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia schematem dwulekowym (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dodatkowe informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby znajdują się w punkcie 4.4.

### Pacjenci ze słabą odpowiedzią na interferon

U pacjentów ze słabą odpowiedzią na interferon (definiowaną jako zmniejszenie  $< 1 \log_{10}$  RNA HCV w 4. tygodniu leczenia) wdrożenie terapii trójskładnikowej należy rozważyć na podstawie indywidualnej analizy każdego przypadku, ponieważ prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) przy wykorzystaniu takiej terapii w tej grupie pacjentów jest mniejsze (patrz punkt 5.1).

### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, należy opuścić pominiętą dawkę.

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało 2 godziny lub więcej, należy przyjąć pominiętą dawkę z posiłkiem, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

### Zmniejszanie dawki

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest zalecane.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanego, potencjalnie związanej z przyjmowaniem peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Dodatkowe informacje o sposobie zmniejszania dawki i (lub) przerywaniu leczenia peginterferonem alfa i (lub) rybawiryną znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Produktu leczniczego Victrelis nie wolno podawać bez peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

### Zasady przerywania leczenia

Jeśli w 8. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru HCV RNA wynoszący co najmniej 1000 j.m./ml lub jeśli w 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru HCV

RNA wynoszący co najmniej 100 j.m./ml; lub jeśli w 24. tygodniu leczenia u pacjenta potwierdzono wykrywalny pomiar HCV RNA u wszystkich pacjentów zalecane jest przerwanie leczenia.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Badania kliniczne boceprewiru nie objęły wystarczająco dużej liczby osób w wieku 65 lat i powyżej, w celu określenia, czy reakcje na produkt leczniczy różnią się od reakcji u młodszych pacjentów. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wskazuje na różnice pod względem odpowiedzi między pacjentami w podeszłym wieku a pacjentami młodszymi (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, bez względu na stopień niewydolności (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania boceprewiru u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 5.2). Dodatkowe informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby znajdują się w punkcie 4.4.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Victrelis u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Aby wyjąć twardą kapsułkę z blistra, należy oderwać folię ochronną. Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować doustnie z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.
- W przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczkowe są związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lurazydon, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, symwastatyna, lowastatyna, kwetiapina, alfuzosyna, sylodosyna oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina) (patrz punkt 4.5).
- W przypadku ciąży (patrz punkt 4.6).

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Niedokrwistość

W związku z leczeniem peginterferonem alfa i rybawiryną opisywano przypadki wystąpienia niedokrwistości w okresie do 4. tygodnia leczenia. Dodanie boceprewiru do peginterferonu alfa oraz rybawiryny wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o około 1 g/dl w okresie do 8. tygodnia leczenia w porównaniu z optymalnym leczeniem podstawowym (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych, w których leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis,

peginterferonem alfa-2b i rybawiryną porównywano z terapią peginterferonem alfa-2b stosowanym w skojarzeniu z rybawiryną, mediana czasu upływającego od momentu rozpoczęcia leczenia do chwili, w której stężenie hemoglobiny obniżyło się do poziomu poniżej 10 g/dl, była zbliżona (odpowiednio 71 dni [zakres 15-337 dni] i 71 dni [zakres 8-337 dni]). Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem krwinek białych) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny wynosi < 10 g/dl (lub < 6,2 mmol/l), leczenie niedokrwistości może być uzasadnione (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie dawki rybawiryny jest postępowaniem z wyboru w leczeniu niedokrwistości polekowej (patrz punkt 5.1). Informacje na temat redukcji dawki i (lub) przerwania stosowania rybawiryny znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Jeśli konieczne jest definitywne odstawienie rybawiryny, należy również przerwać stosowanie peginterferonu alfa i produktu leczniczego Victrelis.

W badaniu klinicznym porównującym leczenie niedokrwistości polekowej polegającym na: zmniejszeniu dawki rybawiryny i podaniu leków pobudzających erytropoezę, zastosowanie leków pobudzających erytropoezę wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych (patrz punkt 5.1).

### Neutropenia

Włączenie boceprewiru do leczenia w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna, wiązało się ze wzrostem częstości występowania neutropenii oraz neutropenii stopnia 3.- 4. w porównaniu z leczeniem w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna (patrz punkt 4.8).

Częstość występowania ciężkich, a nawet zagrażających życiu zakażeń jest większa u pacjentów z grup przyjmujących boceprewir niż u osób z grupy kontrolnej. Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem krwinek białych) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej. W przypadku zmniejszenia się liczby granulocytów obojętnochłonnych może być konieczne zmniejszenie dawki peginterferonu alfa lub zaprzestanie jego stosowania. Jeśli konieczne jest definitywne odstawienie peginterferonu alfa, należy również przerwać stosowanie rybawiryny i produktu leczniczego Victrelis. Zaleca się szybką ocenę i leczenie zakażeń.

### *Leczenie skojarzone z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a w porównaniu z peginterferonem alfa-2b:*

W porównaniu z leczeniem skojarzonym w schemacie: boceprewir, peginterferon alfa-2b i rybawiryna, leczenie skojarzone boceprewiru z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną wiązało się z większą częstością neutropenii (w tym neutropenii stopnia 4.) i zwiększoną podatnością na infekcje.

Informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

### Pancytopenia

U pacjentów przyjmujących Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszano przypadki pancytopenii. Morfologię krwi (z rozmazem białych krwinek) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia. Morfologię należy też ściśle monitorować w innych punktach czasowych, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości o ciężkim przebiegu (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy). W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać leczenie skojarzone i niezwłocznie rozpocząć odpowiednią terapię (patrz punkty 4.3 i 4.8).

### Pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Informacje dotyczące przeciwwskazań do leczenia pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Hipoalbuminemia i niska liczba płytek krwi, a także ciężkie infekcje są czynnikami prognostycznymi ciężkich powikłań choroby wątroby.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi poniżej  $100\ 000/\text{mm}^3$  i (lub) poziomem albuminy w surowicy poniżej 35 g/l i (lub) oznakami koagulopatii (ang. International Normalized Ratio - INR > 1,7). W przypadku rozpoczęcia leczenia konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji pacjenta w celu wykrycia objawów infekcji i pogorszenia czynności wątroby.

### Leki zawierające drospirenon

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki zawierające drospirenon z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

### Monoterapia inhibitorami proteazy HCV

Na podstawie wyników badań klinicznych, produktu leczniczego Victrelis nie wolno używać w monoterapii ze względu na wysokie prawdopodobieństwo występowania zwiększonej oporności w przypadku braku leczenia skojarzonego przeciwko HCV (patrz punkt 5.1).

Nie wiadomo, jaki wpływ będzie miało leczenie produktem leczniczym Victrelis na działanie podawanych w późniejszym okresie inhibitorów proteazy HCV, w tym na ponowne leczenie produktem leczniczym Victrelis.

### Badania laboratoryjne

W Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny znajdują się zalecenia dotyczące badań laboratoryjnych wykonywanych w trakcie i po zakończeniu terapii, w tym testów hematologicznych, biochemicznych (również badań czynności wątroby) i testów ciążowych.

Poziom HCV-RNA należy monitorować w 8., 12. i 24. tygodniu leczenia i w innych punktach czasowych w razie wskazania klinicznego.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi (z różnicowaniem krwinek białych) i ściśle monitorować parametry krwi w innych punktach czasowych w razie potrzeby klinicznej.

### Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV

Działanie boceprewiru stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną oceniano ogółem u 98 pacjentów (64 w ramieniu z boceprewirem) z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) genotyp 1, leczonych wcześniej z powodu przewlekłego zakażenia HCV (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane dotyczące interakcji lekowych z lekami antyretrowirusowymi zostały przedstawione w punkcie 4.5.

### Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HBV

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) oraz HCV.

W trakcie lub po leczeniu lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim, podawanymi bez skojarzenia z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Również u pacjentów leczonych interferonem, u których występowało jednoczesne zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B oraz typu C zgłaszano przypadki reaktywacji (więcej informacji na temat reaktywacji HBV u pacjentów leczonych interferonem u których występowało jednoczesne zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B oraz typu C znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

### Stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządowym

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u biorców przeszczepu wątroby lub innych narządów (patrz punkt 4.5).

### Stosowanie u pacjentów zakażonych HCV o genotypie innym niż 1

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1.

### Stosowanie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HCV zakończyło się niepowodzeniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1 u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia produktem leczniczym Victrelis lub innymi inhibitorami proteazy HCV.

### Silne induktory CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Victrelis z silnymi induktorami CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) (patrz punkt 4.5).

### Antagoniści adrenergicznego receptora alfa-1

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis z alfuzosyną i sylodosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Victrelis z doksazosyną lub tamsulozyną (patrz punkt 4.5).

### Działanie proarytmiczne

Na podstawie dostępnych danych (patrz punkt 5.3) należy zalecać ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów obciążonych ryzykiem wydłużenia odstępu QT (wrodzony długi odstęp QT, hipokaliemia).



#### Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi

Vitreelis zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Vitreelis jest silnym inhibitorem CYP3A4/5. W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vitreelis, leków metabolizowanych głównie przy udziale CYP3A4/5, może występować ich zwiększona ekspozycja, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne lub działania niepożądane (patrz Tabela 2). Vitreelis nie hamuje ani nie indukuje aktywności innych enzymów układu CYP450.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* boceprewir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Inhibitory tych transporterów mogą spowodować podwyższenie stężenia boceprewiru; nie są znane konsekwencje kliniczne tych interakcji. W badaniu klinicznym oceniającym interakcje z digoksyną wykazano, że *in vivo* boceprewir jest słabym inhibitorem P-gp i powoduje wzrost o 19% poziomu ekspozycji ustrojowej na digoksynę. Należy zatem spodziewać się podwyższenia stężeń osoczowych takich substratów transportera pompy lekowej P-gp, jak digoksyna czy dabigatran (patrz tabela 2).

Vitreelis jest częściowo metabolizowany przy udziale CYP3A4/5. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Vitreelis z lekami indukującymi lub hamującymi CYP3A4/5 może zwiększać lub zmniejszać ekspozycję na Vitreelis (patrz punkt 4.4).

Vitreelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego podawania z lekami, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz w przypadku których podwyższone stężenia w osoczu są związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, bepridil, pimozyd, lurazydon, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, symwastatyna, lowastatyna, kwetiapina, alfuzosyna, sylodosyna oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Boceprewir jest metabolizowany przede wszystkim przez aldoketoreduktazę (AKR). W badaniach interakcji leków z udziałem inhibitorów AKR (diflunisal, ibuprofen) nie stwierdzono klinicznie istotnego wzrostu ekspozycji na boceprewir. Produkt leczniczy Vitreelis można stosować jednocześnie z inhibitorami AKR.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vitreelis oraz ryfampicyny lub leków przeciwdrgawkowych (takich jak fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) może istotnie obniżyć ekspozycję osocza na boceprewir. Dane dotyczące tych interakcji nie są dostępne; w związku z czym nie zaleca się stosowania boceprewiru z tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vitreelis z doksazosyną lub tamsulozyną może spowodować wzrost stężenia tych leków w osoczu. Nie zaleca się leczenia skojarzonego boceprewiru z tymi lekami (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków wydłużających odstęp QT, takich jak amiodaron, chinidyna, metadon, pentamidyna i niektórych leków neuroleptycznych.

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem Vitreelis, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K.

W tabeli 2 podano zalecenia dotyczące dawkowania opracowane na podstawie oceny interakcji innych leków z produktem leczniczym Vitreelis. Zalecenia te opracowano na podstawie badań interakcji z innymi lekami (oznaczone symbolem \*) lub prognoz wynikających ze spodziewanej siły interakcji i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności.

Wielkość i kierunek zmian średniej wartości szacunkowego współczynnika każdego parametru farmakokinetycznego wskazują podane zmiany procentowe oraz strzałki (↑ = wzrost, ↓ = zmniejszenie, ↔ = brak zmian).

Tabela 2  
Dane o interakcjach farmakokinetycznych

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
<b>LEKI PRZECIWBÓLOWE</b>		
<i>Narkotyczne leki przeciwbólowe/leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów</i>		
<b>Buprenorfina/Nalokson*</b> (buprenorfina/nalokson w dawce 8/2–24/6 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	buprenorfina AUC ↑ 19% buprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 18% buprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 31%  nalokson AUC ↑ 33% nalokson C <sub>max</sub> ↑ 9%  (hamowanie aktywności CYP3A)	Nie zaleca się dostosowywania dawki buprenorfiny/naloksonu ani produktu leczniczego Victrelis. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia występowania objawów zatrucia opiatami związanego ze stosowaniem buprenorfiny.
<b>Metadon*</b> (metadon w dawce 20–150 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	R-metadon AUC ↓ 15% R-metadon C <sub>max</sub> ↓ 10% R-metadon C <sub>min</sub> ↓ 19%  S-metadon AUC ↓ 22% S-metadon C <sub>max</sub> ↓ 17% S-metadon C <sub>min</sub> ↓ 26%	W przypadku rozpoczęcia lub zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego Victrelis u poszczególnych pacjentów może być konieczna dodatkowa zmiana dawki stosowanego metadonu, żeby zagwarantować jego działanie kliniczne.
<b>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</b>		
<b>Digoksyna*</b> (digoksyna w pojedynczej dawce wynoszącej 0,25 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	digoksyna AUC ↑ 19% digoksyna C <sub>max</sub> ↑ 18%  (wpływ na transport P-gp w jelicie)	Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny ani produktu leczniczego Victrelis. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
<b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>		
<b>Escytalopram*</b> (escytalopram w pojedynczej dawce wynoszącej 10 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 9% boceprewir C <sub>max</sub> ↑ 2%  escytalopram AUC ↓ 21% escytalopram C <sub>max</sub> ↓ 19%	Stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram był nieznacznie zmniejszony w przypadku jego stosowania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki escytalopramu, ale może zająć potrzeba modyfikacji dawki w zależności od efektu klinicznego.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
<b>PRZECIWXAKAŻNE</b>		
Przeciwwgrzybicze		
<b>Ketokonazol*</b> (ketokonazol w dawce 400 mg dwa razy na dobę + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 400 mg)  Itrakonazol, posakonazol, worykonazol	boceprewir AUC ↑ 131% boceprewir C <sub>max</sub> ↑ 41% boceprewir C <sub>min</sub> N/A  (hamowanie aktywności CYP3A i (lub) hamowanie aktywności P-gp)  Nie badano	Należy zachować ostrożność w przypadku podawania boceprewiru jednocześnie z ketokonazolem lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (itramonazolem, posakonazolem, worykonazolem).
Przeciwwretrowirusowe		
<i>Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy HIV (NRTI)</i>		
<b>Tenofowir*</b> (tenofowir w dawce 300 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↑ 8%** boceprewir C <sub>max</sub> ↑ 5% boceprewir C <sub>min</sub> ↑ 8%  tenofowir AUC ↑ 5% tenofowir C <sub>max</sub> ↑ 32%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis lub tenofowiru.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (NNRTI)</i>		
<b>Efawirenz*</b> (efawirenz w dawce 600 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 19%** boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 8% boceprewir C <sub>min</sub> ↓ 44%  efawirenz AUC ↑ 20% efawirenz C <sub>max</sub> ↑ 11%  (indukowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie boceprewiru)	Minimalne stężenia produktu leczniczego Victrelis w przedziale dawkowania były obniżone w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem. Kliniczne skutki tego obniżenia minimalnych stężeń produktu leczniczego Victrelis nie zostały bezpośrednio ocenione.
<b>Etrawiryna*</b> (etrawiryna 200 mg co 12 godzin + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↑ 10% boceprewir C <sub>max</sub> ↑ 10% boceprewir C <sub>min</sub> ↓ 12%  etrawiryna AUC ↓ 23% etrawiryna C <sub>max</sub> ↓ 24% etrawiryna C <sub>min</sub> ↓ 29%	Nie przeprowadzono bezpośredniej oceny znaczenia klinicznego zmniejszenia wartości parametrów farmakokinetycznych etrawiryny ani C <sub>min</sub> boceprewiru w czasie leczenia skojarzonego lekami przeciwretrowirusowymi anty-HIV, które wpływają również na farmakokinetykę etrawiryny i (lub) boceprewiru. Zaleca się bardziej intensywne monitorowanie klinicznych oraz laboratoryjnych parametrów supresji HIV i HCV

<b>Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych</b>	<b>Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)</b>	<b>Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego</b>
<p><b>Rylpiwiryna*</b> (rylpiwiryna w dawce 25 mg co 24 godziny + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 6%** boceprewir C<sub>max</sub> ↓ 2% boceprewir C<sub>8h</sub> ↑ 4%</p> <p>rylpiwiryna AUC ↑ 39% rylpiwiryna C<sub>max</sub> ↑ 15% rylpiwiryna C<sub>min</sub> ↑ 51%</p> <p>(hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie rylpiwiryny)</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego Victrelis ani rylpiwiryny.</p>
<i>Inhibitor proteazy HIV</i>		
<p><b>Atazanawir/Rytonawir*</b> (atazanawir w dawce 300 mg / rytonawir w dawce 100 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 5% boceprewir C<sub>max</sub> ↓ 7% boceprewir C<sub>min</sub> ↓ 18%</p> <p>atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C<sub>max</sub> ↓ 25% atazanawir C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 36% rytonawir C<sub>max</sub> ↓ 27% rytonawir C<sub>min</sub> ↓ 45%</p>	<p>Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem doprowadziło do mniejszej ekspozycji na atazanawir, co może się wiązać z mniejszą skutecznością i utratą kontroli nad zakażeniem wirusem HIV. Takie postępowanie można wziąć pod uwagę w indywidualnych przypadkach, jeśli zostanie uznane za konieczne, u pacjentów z supresją wirerii HIV i ze szczepem HIV bez podejrzaną opornością na dany schemat leczenia zakażenia wirusem HIV. Konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.</p>
<p><b>Darunawir/Rytonawir*</b> (darunawir w dawce 600 mg / rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C<sub>max</sub> ↓ 25% boceprewir C<sub>min</sub> ↓ 35%</p> <p>darunawir AUC ↓ 44% darunawir C<sub>max</sub> ↓ 36% darunawir C<sub>min</sub> ↓ 59%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 27% rytonawir C<sub>max</sub> ↓ 13% rytonawir C<sub>min</sub> ↓ 45%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p>

<b>Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych</b>	<b>Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)</b>	<b>Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego</b>
<b>Lopynawir/Rytonawir*</b> (lopynawir w dawce 400 mg / rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 45% boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 50% boceprewir C <sub>min</sub> ↓ 57%  lopynawir AUC ↓ 34% lopynawir C <sub>max</sub> ↓ 30% lopynawir C <sub>min</sub> ↓ 43%  rytonawir AUC ↓ 22% rytonawir C <sub>max</sub> ↓ 12% rytonawir C <sub>min</sub> ↓ 42%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopynawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.
<b>Rytonawir*</b> (rytonawir w dawce 100 mg na dobę + Victrelis w dawce 400 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 19% boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 27% boceprewir C <sub>min</sub> ↑ 4%  (hamowanie aktywności CYP3A)	W przypadku podawania boceprewiru tylko z rytonawirem, stężenie boceprewiru ulega zmniejszeniu.
<i>Inhibitory integrazy</i>		
<b>Raltegrawir*</b> (raltegrawir w pojedynczej dawce wynoszącej 400 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)  (raltegrawir w dawce wynoszącej 400 mg co 12 godzin + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	raltegrawir AUC ↑ 4%*** raltegrawir C <sub>max</sub> ↑ 11% raltegrawir C <sub>12h</sub> ↓ 25%  boceprewir AUC ↓ 2% boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 4% boceprewir C <sub>8h</sub> ↓ 26%	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego Victrelis ani raltegrawiru.  Ponieważ nie określono znaczenia klinicznego obniżenia stężenia boceprewiru po 8 godzinach (C <sub>8h</sub> ), zaleca się wzmożenie kontroli klinicznych i laboratoryjnych parametrów supresji wirerii HCV.
<i>Antagoniści receptora CCR5</i>		
<b>Marawirok*</b> (marawirok w dawce 150 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	marawirok AUC <sub>12h</sub> ↑ 202% marawirok C <sub>max</sub> ↑ 233% marawirok C <sub>12h</sub> ↑ 178%  (hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie marawiroku)	Jednoczesne podawanie marawiroku (w oparciu o drogę eliminacji boceprewiru) wydaje się nie mieć wpływu na stężenie boceprewiru.  Marawirok w dawce 150 mg dwa razy na dobę, gdy podawany jednocześnie z boceprewirem.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
<i>LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE</i>		
<b>Kwetiapina</b>	Nie badano  (hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie kwetiapiny)	Podawanie produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z kwetiapiną może spowodować zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu, prowadząc do wystąpienia objawów toksyczności, w tym śpiączki. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis z kwetiapiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>ANTAGONIŚCI (BLOKERY) KANAŁU WAPNIOWEGO</i>		
Leki należące do grupy antagonistów kanału wapniowego, takie jak amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, niszoldypina, werapamil	Nie badano  (hamowanie aktywności CYP3A)	Stężenie antagonistów kanału wapniowego w osoczu może zwiększyć się w przypadku, gdy leki te podawane są jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Uzasadnione jest zachowanie ostrożności i zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
<i>KORTYKOSTEROIDY</i>		
<b>Prednizon*</b> (prednizon w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	prednizon AUC ↑ 22% prednizon C <sub>max</sub> ↓ 1%  prednizon AUC ↑ 37% prednizon C <sub>max</sub> ↑ 16%	W przypadku stosowania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Pacjentów przyjmujących prednizon i Victrelis należy odpowiednio monitorować.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
<i>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CoA</i>		
<p><b>Atorwastatyna*</b> (atorwastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓5% boceprewir C<sub>max</sub> ↑ 4%</p> <p>atorwastatyna AUC ↑ 130% atorwastatyna C<sub>max</sub> ↑ 166%</p> <p>(hamowanie aktywności CYP3A i OATPB1)</p>	<p>Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę w przypadku podawania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Gdy konieczne jest skojarzenie tych produktów należy rozważyć podanie atorwastatyny w możliwie najniższej dawce początkowej i zwiększanie dawki do momentu uzyskania pożądanego efektu klinicznego z jednoczesną kontrolą bezpieczeństwa leczenia, ale nie należy przekraczać dobowej dawki wynoszącej 20 mg. U pacjentów przyjmujących aktualnie atorwastatynę nie należy przekraczać dobowej dawki atorwastatyny wynoszącej 20 mg w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis.</p>
<p><b>Prawastatyna*</b> (prawastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓6% boceprewir C<sub>max</sub> ↓ 7%</p> <p>prawastatyna AUC ↑ 63% prawastatyna C<sub>max</sub> ↑ 49%</p> <p>(hamowanie aktywności OATPB1)</p>	<p>Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na prawastatynę w przypadku jej podawania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Leczenie prawastatyną w zalecanej dawce można rozpocząć w przypadku skojarzenia z produktem leczniczym Victrelis. Ścisłe monitorowanie stanu klinicznego jest uzasadnione.</p>

<b>Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych</b>	<b>Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)</b>	<b>Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego</b>
<i>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</i>		
<p><b>Cyklosporyna*</b> (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg)</p> <p>(cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w dawkach wielokrotnych wynoszących 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↑ 16% boceprewir C<sub>max</sub> ↑ 8%</p> <p>cyklosporyna AUC ↑ 168% cyklosporyna C<sub>max</sub> ↑ 101%</p> <p>(hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie cyklosporyny)</p>	<p>Należy przewidzieć możliwość dostosowania dawki cyklosporyny w przypadku podawania jej jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis i ściśle monitorować stężenie cyklosporyny we krwi oraz często przeprowadzać ocenę czynności nerek i ocenę pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z cyklosporyną.</p>
<p><b>Takrolimus*</b> (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg)</p> <p>(takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↔ boceprewir C<sub>max</sub> ↓ 3%</p> <p>takrolimus AUC ↑ 1610% takrolimus C<sub>max</sub> ↑ 890%</p> <p>(hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie takrolimusu)</p>	<p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z takrolimusem konieczne jest istotne zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami takrolimusu oraz ściśle monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi i częste oceny czynności nerek oraz ocena pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z takrolimusem.</p>
<p><b>Syrolimus*</b> (syrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 2 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↓ 5% boceprewir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>syrolimus AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 712% syrolimus C<sub>max</sub> ↑ 384%</p> <p>(hamowanie aktywności CYP3A – wpływ na działanie syrolimusu)</p>	<p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z syrolimusem konieczne jest istotne zmniejszenie dawki i wydłużenie okresu między kolejnymi dawkami syrolimusu. Należy przy tym ściśle monitorować stężenie syrolimusu we krwi, a także często przeprowadzać ocenę występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem syrolimusu oraz ocenę czynności nerek.</p>
<i>DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE</i>		
<p><b>Dabigatran</b></p>	<p>Interakcji nie badano.</p> <p>(wpływ na transport P-gp w jelicie)</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki dabigatranu. Pacjentów przyjmujących dabigatran należy odpowiednio monitorować.</p>



Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
<b>Antagoniści witaminy K</b>	Interakcji nie badano.	Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem leczniczym Victrelis.
<i>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</i>		
<b>Drospirenon/Etynyloestradiol*:</b> (drospirenon w dawce 3 mg na dobę + etynyloestradiol w dawce 0,02 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 57%  etynyloestradiol AUC ↓ 24% etynyloestradiol C <sub>max</sub> ↔  (drospirenon – hamowanie CYP3A)	Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych u tych pacjentów.

<b>Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych</b>	<b>Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)</b>	<b>Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego</b>
<p><b>Noretyndron†/Etynyloestradiol:</b> (noretyndron w dawce 1 mg na dobę + etynyloestradiol w dawce 0,035 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>noretyndron AUC ↓ 4% noretyndron C<sub>max</sub> ↓ 17%</p> <p>etynyloestradiol AUC ↓ 26% etynyloestradiol C<sub>max</sub> ↓ 21%</p>	<p>Prawdopodobieństwo, że Victrelis podawany jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i noretyndron w dawce wynoszącej co najmniej 1 mg zmieni skuteczność działania antykoncepcyjnego jest niewielkie. Stężenie progesteronu, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy krwi wskazywało na zahamowanie owulacji w przypadku stosowania skojarzenia noretyndronu w dawce 1 mg i etynyloestradiolu w dawce 0,035 mg jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis (patrz punkt 4.6).</p> <p>Nie ustalono, jaka jest skuteczność hamowania owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne zawierające noretyndron/etynyloestradiol w niższych dawkach oraz inne rodzaje antykoncepcji hormonalnej w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis.</p> <p>Należy kontrolować stan kliniczny pacjentek przyjmujących estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej pod kątem występowania objawów niedoboru estrogenów.</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
<i>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</i>		
<b>Omeprazol*</b> : (omeprazol w dawce 40 mg na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 8%** boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 6% boceprewir C <sub>min</sub> ↑ 17%  omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C <sub>max</sub> ↑ 3% omeprazol C <sub>8h</sub> ↑ 12%	Nie zaleca się dostosowywania dawki omeprazolu ani produktu leczniczego Victrelis.
<i>LEKI USPOKAJAJĄCE</i>		
<b>Midazolam*</b> (podanie doustne) (4 mg pojedyncza dawka doustna + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C <sub>max</sub> ↑ 177% (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie midazolamu i triazolamu w postaci doustnej z produktem leczniczym Victrelis jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>Triazolam</b> (podanie doustne)	Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A)	
<b>Alprazolam, midazolam, triazolam</b> (podanie dożylnie)	Interakcji nie badano  (hamowanie CYP3A)	Należy prowadzić ściśle monitorowanie kliniczne w kierunku depresji oddechowej i (lub) długotrwałego działania uspokajającego podczas skojarzonego podawania produktu leczniczego Victrelis z dożylnymi benzodiazepinami (alprazolam, midazolam, triazolam). Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny.
** 0–8 godzin *** 0–12 godzin † Znany również jako noretysteron.		

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Victrelis w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie obserwowano wpływu na rozwój płodów u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u kobiet w ciąży.

Ze względu na leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną należy przedsięwziąć szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę pacjentki lub partnerki pacjenta. Dlatego pacjentki mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny oraz peginterferonu alfa.

## Karmienie piersią

Boceprewir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka u samic szczurów (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy boceprewir przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Victrelis, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

## Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Victrelis na płodność u ludzi. Obserwowano wpływ na płodność i komórki Sertoliego u szczurów, ale nie u myszy i małp. Na podstawie danych klinicznych (analiza nasienia oraz stężenia inhibiny B – [glikoproteina wytwarzana w komórkach Sertoliego – wykorzystywana jako zastępczy marker funkcji jąder]) nie stwierdzono dowodów wskazujących na zmianę funkcji jąder. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne u zwierząt wskazują na wpływ boceprewiru i (lub) jego metabolitów na płodność, który u samic był odwracalny (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis, peginterferonem alfa oraz rybawiryną może u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że w związku z leczeniem opisywano zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, wahania ciśnienia krwi oraz niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa reprezentowany przez około 1500 pacjentów dla skojarzenia produktu leczniczego Victrelis z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną był oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania opracowanych na podstawie dwóch badań klinicznych: jednego z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów oraz jednego z udziałem pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (patrz punkt 5.1).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, niedokrwistość (patrz punkt 4.4), nudności, ból głowy oraz zaburzenia smaku.

Najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była niedokrwistość, która częściej występowała u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną, niż u pacjentów przyjmujących wyłącznie peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układowo-narządowych (patrz Tabela 3). W ramach każdej klasyfikacji układowo-narządowej działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą klasyfikacją częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3

Działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Victrelis z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną zgłaszane podczas badań klinicznych<sup>†</sup> oraz <sup>‡</sup>

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często:	Zapalenie oskrzeli*, zapalenie tkanki łącznej*, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok
Niezbyt często:	Zapalenie żołądka i jelit*, zapalenie płuc*, zakażenie gronkowcami*, zakażenie drożdżakowe, zakażenia ucha, zakażenia grzybicze skóry, zapalenie nosogardzieli, grzybica paznokci, zapalenie gardła, zakażenia dróg oddechowych, nieżyt nosa, infekcje skórne, zakażenia układu moczowego
Rzadko:	Zapalenie nędogłówni*, zapalenie ucha środkowego, posocznica
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko:	Nowotwór tarczycy (guzki)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często:	Niedokrwistość*, neutropenia*
Często:	Leukopenia*, małopłytkowość*, pancytopenia, agranulocytoza
Niezbyt często:	Skaza krwotoczna, limfadenopatia, limfopenia
Rzadko:	Hemoliza
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko:	Sarkoidoza*, porfiria nieostra
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często:	Wole, niedoczynność tarczycy
Niezbyt często:	Nadczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	Zmniejszony apetyt*
Często:	Odwodnienie*, hiperglikemia*, hipertriglicydemia, hiperurykemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia*, zaburzenia apetytu, cukrzyca, dna moczanowa, hiperkalcemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Bardzo często:	Niepokój*, depresja*, bezsenność, drażliwość
Często:	Niestabilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu
Niezbyt często:	Agresja*, wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, napady paniki*, paranoja*, nadużywanie leków*, myśli samobójcze*, zaburzenia zachowania, gniew, apatia, stany splątania, zmiany stanu psychicznego, niepokój ruchowy
Rzadko:	Zaburzenia afektywne dwubiegunowe*, samobójstwo*, próby samobójcze*, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, dekompensacja psychiczna

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	Zawroty głowy*, ból głowy*
Często:	Hipoestezja*, parestezje*, omdlenia*, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, parosmia, drżenie, zawroty głowy
Niezbyt często:	Neuropatia obwodowa*, zaburzenia poznawcze, hiperestezja, letarg, utrata przytomności, upośledzenie umysłowe, neuralgia, stan przedomdleniowy
Rzadko:	Niedokrwienie naczyniowo-mózgowe*, encefalopatia
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często:	Suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
Niezbyt często:	Niedokrwienie siatkówki*, retinopatia*, nieprawidłowe czucie w oku, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówki, ból oka, świąd oka, opuchlizna oka, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie, przekrwienie oka, światłowstręt
Rzadko:	Tarcza zastoinowa
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często:	Szumy uszne
Niezbyt często:	Głuchota*, ból ucha, upośledzenie słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często:	Kołatanie
Niezbyt często:	Tachykardia*, arytmia, zaburzenia sercowo-naczyniowe
Rzadko:	Ostry zawał mięśnia sercowego*, migotanie przedsionków*, choroba wieńcowa*, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	Niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Zakrzepica żył głębokich*, uderzenia gorąca, bledność, odczucie chłodu na obwodowych częściach ciała
Rzadko:	Zakrzepica żylna
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często:	Kaszel*, duszność*
Często:	Krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie
Niezbyt często:	Ból opłucnej*, zator tętnicy płucnej*, suchość gardła, dysfonia, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, powstawanie pryszczycy w jamie ustnej i gardle
Rzadko:	Zwłóknienie opłucnej*, duszność zmuszająca do zajęcia pozycji siedzącej, niewydolność oddechowa

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	Biegunka*, nudności*, wymioty*, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku
Często:	Ból brzucha*, ból nadbrzusza*, zaparcia*, choroba refluksowa przełyku*, guzki krwawnicze*, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów
Niezbyt często:	Ból podbrzusza*, zapalenie żołądka*, zapalenie trzustki*, świąd odbytu, zapalenie okrężnicy, dysfagia, przebarwienie stolca, częste oddawanie stolca, krwawienie dziąseł, ból dziąseł, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, suche usta, bolesne przełykanie, ból odbytu, krwotok odbytniczy, nadmierne wydzielanie śliny, nadwrażliwość zębów, przebarwienie języka, owrzodzenie języka
Rzadko:	Niewydolność trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Hiperbilirubinemia
Rzadko:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	Łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka
Często:	Zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne
Niezbyt często:	Reakcje nadwrażliwości na światło, owrzodzenie skóry, pokrzywka (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4), osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), zespół Stevensa-Johnsona
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni
Często:	Ból pleców*, ból kończyn*, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi
Niezbyt często:	Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej*, zapalenie stawów, obrzęk stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często:	Częstomocz
Niezbyt często:	Dyzuria, oddawanie moczu w nocy
Częstość nieznana:	Zaburzenia czynności nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często:	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często:	Brak miesiączki, krwotok miesięczkowy, krwawienie maciczne
Rzadko:	Aspermia

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	Astenia*, dreszcze, zmęczenie*, gorączka*, choroba grypopodobna
Często:	Dyskomfort w klatce piersiowej*, ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból
Niezbyt często:	Nieprawidłowe czucie, upośledzone gojenie, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Szmer sercowy, przyspieszone tętno
Częstość nieznana:	Zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego
* W tym działania niepożądane, które mogą być ciężkie według oceny badacza u pacjentów w badaniu klinicznym.	
† Ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest przepisywany łącznie z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny.	
‡ Nie uwzględniono reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest podawany doustnie.	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Niedokrwistość (patrz punkt 4.4)*

Niedokrwistość obserwowano u 49% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną, w porównaniu do 29% pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę. Produkt leczniczy Victrelis był związany z dodatkowym obniżeniem stężenia hemoglobiny o około 1 g/dl (patrz punkt 4.4). Średnie obniżenie stężeń hemoglobiny w porównaniu do stanu wyjściowego było większe u wcześniej leczonych pacjentów w porównaniu do nieleczonych pacjentów. Modyfikacje dawki z powodu niedokrwistości/niedokrwistości hemolitycznej występowały dwukrotnie częściej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną (26%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę (13%). W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którym podano erytropoetynę z powodu niedokrwistości, wyniósł 43% (667/1548) w ramieniu badania z produktem leczniczym Victrelis w porównaniu z 24% (131/547) wśród pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b i rybawirynę. Większość pacjentów z niedokrwistością otrzymała erytropoetynę, kiedy stężenie hemoglobiny wyniosło  $\leq 10$  g/dl (lub 6,2 mmol/l). Odsetek pacjentów, u których wykonano transfuzję z powodu niedokrwistości, wyniósł 3% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Victrelis, w porównaniu do  $< 1\%$  pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę.

##### *Neutrofile (patrz punkt 4.4)*

Odsetek pacjentów z obniżoną liczbą neutrofilii był wyższy w grupie przyjmującej produkt leczniczy Victrelis w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę. Odsetek pacjentów z neutropenią stopnia 3.–4. (liczba neutrofilii  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) był wyższy w grupie leczonej boceprewirem (29%) niż w grupie przyjmującej placebo (17%) w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną. U 7% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną liczba neutrofilii wynosiła  $< 0,5 \times 10^9/l$  w porównaniu do 4% pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę.

Leczenie skojarzone z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a – patrz odpowiednia część punktu 4.4.

##### *Płytki krwi*

U pacjentów z grup leczonych produktem leczniczym Victrelis stwierdzono niższą liczbę płytek krwi (3%) w porównaniu z pacjentami leczonymi jedynie peginterferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną (1%). W obu tych grupach, u pacjentów z marskością wątroby stwierdzono większe



prawdopodobieństwo wystąpienia trombocytopenii stopnia 3.– 4. niż u pacjentów bez marskości wątroby.

#### *Inne wyniki badań laboratoryjnych*

Dołączenie produktu leczniczego Victrelis do schematu leczenia: peginterferon alfa-2b i rybawiryna, wiązało się z częstszym wzrostem stężenia kwasu moczowego, triglicerydów i cholesterolu całkowitego w porównaniu z leczeniem w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna.

#### *Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV*

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 (n=64) był na ogół zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Dawki dobowe w wysokości 3600 mg były przyjmowane doustnie przez zdrowych ochotników przez 5 dni bez jakichkolwiek nieprzewidywalnych działań.

Brak swoistego antidotum na przedawkowanie produktu leczniczego Victrelis. Leczenie przedawkowania produktu leczniczego Victrelis powinno polegać na ogólnym leczeniu podtrzymującym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE12

#### Mechanizm działania

Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Boceprewir kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną (Ser139) w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

#### Aktywność przeciwwirusowa w hodowli komórkowej

Aktywność przeciwwirusową boceprewiru oceniano w teście biochemicznym dla słabo wiążących inhibitorów proteazy NS3 oraz w systemie namnażania HCV należących do genotypu 1a i 1b. Wartości IC<sub>50</sub> oraz IC<sub>90</sub> dla boceprewiru wobec różnych replikonów genotypu 1b wynosiły odpowiednio od 200 do 600 nM oraz od 400 do 900 nM w 72-godzinym komórkowym teście aktywności. Utrata replikonu RNA wydaje się być pierwszorzędowa w odniesieniu do czasu leczenia. Leczenie dawką IC<sub>90</sub> przez 72 godziny prowadziło do spadku w namnożeniu RNA o 1-log<sub>10</sub>. Długotrwała ekspozycja prowadziła do spadku poziomu RNA o 2 punkty w skali logarytmicznej w 15 dni. W replikonie genotypu 1a wartości IC<sub>50</sub> i IC<sub>90</sub> dla boceprewiru wyniosły odpowiednio 900 nM i 1400 nM.

Ocena różnych kombinacji boceprewiru oraz interferonu alfa-2b, powodujących 90% zahamowanie namnażania RNA wykazała działanie addytywne; nie stwierdzono żadnych dowodów na działanie synergiczne lub antagonistyczne.

### Oporność

Aktywność boceprewiru wobec replikonu HCV należącego do genotypu 1a zmniejszyła się (2- do 6-krotnie) w wyniku podstawienia wymienionych niżej aminokwasów w domenie NS3 cząsteczki proteazy: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K i V158I. Ponad 10-krotne zmniejszenie wrażliwości na boceprewir nastąpiło w wyniku podstawienia aminokwasów R155T i A156S. Podstawienie pojedynczych aminokwasów V55I i D168N nie powodowało zmniejszenia wrażliwości na boceprewir. Podstawienie wymienionych niżej par aminokwasów skutkowało ponad 10-krotnym zmniejszeniem wrażliwości na boceprewir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N i V36M+R155K.

Aktywność boceprewiru wobec replikonu HCV należącego do genotypu 1b zmniejszyła się (2- do 8-krotnie) w wyniku podstawienia wymienionych niżej aminokwasów w domenie NS3 cząsteczki proteazy: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M i M175L. Ponad 10-krotne zmniejszenie wrażliwości na boceprewir nastąpiło w wyniku podstawienia aminokwasów A156S/T/V, V170A, R155W+A156G i V36M+R155K. Podstawienie pojedynczego aminokwasu D168V nie powodowało zmniejszenia wrażliwości na boceprewir.

W metaanalizie danych pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, przyjmujących peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę przez cztery tygodnie, a następnie boceprewir 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną w dwóch badaniach klinicznych III fazy, RAV po rozpoczęciu leczenia stwierdzono u 15% wszystkich pacjentów. Wśród pacjentów przyjmujących boceprewir, których próbki analizowano a którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u 53% wykryto RAV po rozpoczęciu leczenia.

Najczęściej (> 25% badanych) wykrywalnymi wariantami związanymi z opornością (RAV) u tych badanych były substytucje aminokwasów V36M (61%) i R155K (68%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a oraz T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) i V170A (32%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b.

U pacjentów leczonych boceprewirem, odpowiedź na interferon (definiowana jako spadek wiremii o  $\geq 1 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia) była związana z wykryciem mniejszej liczby RAV, zaś u 6% z tych pacjentów liczba RAV była porównywalna z 41% pacjentów, u których wiremnia zmniejszyła się o  $< 1 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia (słaba odpowiedź na interferon).

U pacjentów przyjmujących boceprewir, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz których próbki krwi po rozpoczęciu leczenia analizowano w kierunku RAV, odpowiedź na interferon była związana z wykryciem mniejszej ilości RAV, zaś u 31% tych pacjentów, u których występowały RAV po rozpoczęciu leczenia w porównaniu do 69% pacjentów ze zmniejszeniem wiremii o  $< 1 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia RAV wykryto u 8% pacjentów stosując metodę sekwencjonowania w populacji. Występowanie RAV przed rozpoczęciem leczenia ogólnie nie wpływało w wyraźny sposób na odpowiedź na leczenie schematem: boceprewir + peginterferon alfa-2b + rybawiryna.

Niemniej w grupie pacjentów słabo reagujących na interferon podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego leczenia schematem peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stwierdzano obniżoną skuteczność boceprewiru u osób z wariantami V36M, T54S, V55A lub R155K wykrytymi przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, u których wykryto te warianty przed rozpoczęciem leczenia i u których stwierdzono obniżoną odpowiedź na leczenie w schemacie peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stanowili ok. 1% ogólnej liczby pacjentów leczonych boceprewirem.

Wyniki dalszej analizy danych pacjentów leczonych boceprewirem, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), wykazały, że z upływem czasu, po zakończeniu terapii boceprewirem, zwiększyła się populacja wirusa typu dzikiego, a większość wariantów opornych na działanie boceprewiru stały się niewykrywalne. Spośród 314 dotychczas nieleczonych i leczonych wcześniej osób uczestniczących w badaniach fazy 2/3 (P03523, P03659, P05216 i P05101), u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i u których w trakcie leczenia pojawiły się warianty oporne na boceprewir, u 73% (228/314) w okresie 3 lat po leczeniu nie wykryto już metodą sekwencjonowania w populacji żadnych wariantów związanych z opornością (RAV) w loci warunkujących oporność na boceprewir. W testach sekwencjonowania w populacji niewykrywalnych było 91% wariantów V36M, 98% wariantów T54A, 71% wariantów T54S, 78% wariantów V55A, 76% wariantów R155K, 92% wariantów A156S, 96% wariantów I/V170A, 77% wariantów R155K+T54S oraz 95% wariantów R155K+V36M. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie RAV stały się niewykrywalne, wyniosła 1,11 roku.

230 osób spośród 314 były zakażone HCV należącym do genotypu 1a, a 84 – HCV należącym do genotypu 1b. U siedemdziesięciu procent (70%) (162/230) osób zakażonych wirusem należącym do genotypu 1a nie wykryto już metodą sekwencjonowania w populacji żadnych wariantów związanych z opornością (RAV) w loci warunkujących oporność na boceprewir. W przypadku genotypu 1a mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie RAV stały się niewykrywalne, wyniosła 1,17 roku. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie najważniejsze warianty oporne na boceprewir obserwowane u pacjentów zakażonych wirusem należącym do genotypu 1a (>10%) stały się niewykrywalne, wyniosła odpowiednio: R155K+V36M – 0,69 roku; V36M – 0,89 roku; R155K+T54S – 1,05 roku; R155K – 1,08 roku; i T54S – 1,14 roku. Dla porównania, u 79% (66/84) osób zakażonych wirusem należącym do genotypu 1b nie wykryto już metodą sekwencjonowania w populacji żadnych RAV w loci warunkujących oporność na boceprewir. W przypadku genotypu 1b mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie RAV stały się niewykrywalne, wyniosła 1,04 roku. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu, w którym wszystkie najważniejsze warianty oporne na boceprewir obserwowane u pacjentów zakażonych wirusem należącym do genotypu 1b (>10%) stały się niewykrywalne, wyniosła odpowiednio: I/V170A – 0,46 roku; T54A – 0,47 roku; V55A – 0,83 roku; A156S – 0,89 roku; i T54S – 1,11 roku.

### Skuteczność

Skuteczność produktu leczniczego Victrelis w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należącego do genotypu 1 oceniano u około 1500 dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych (SPRINT-2) lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (RESPOND-2) w badaniach klinicznych III fazy. W obu badaniach dodanie produktu leczniczego Victrelis do obowiązującego standardowego leczenia (peginterferon alfa oraz rybawiryna) znacząco zwiększało odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w porównaniu do pacjentów, u których stosowano tylko obowiązujące leczenie standardowe. Należy zauważyć, że na podstawie retrospektywnych analiz uzupełniających dane nieujęte w obydwu badaniach kluczowych, ustalono zalecany schemat dawkowania, który odbiega od schematu badanego w niektórych podgrupach pacjentów.

### Pacjenci wcześniej nieleczeni

Badanie SPRINT-2 (P05216) było randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo porównującym dwa schematy terapeutyczne produktu leczniczego Victrelis 800 mg podawanego doustnie trzy razy na dobę w skojarzeniu z PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/tydzień podskórnie oraz opartym na masie ciała dawkowaniu rybawiryny (600–1400 mg/dobę doustnie w dwóch dawkach podzielonych)] do samego PR u dorosłych z przewlekłym zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu C należącym do genotypu 1 z wykrywalnym stężeniem HCV RNA, wcześniej nieleczonych interferonem alfa. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 w dwóch kohortach (Kohorta 1 N=938/pacjenci rasy nie-czarnej oraz Kohorta 2 N=159/pacjenci rasy czarnej) oraz stratyfikowano według genotypu HCV (1a lub 1b) oraz wirerii HCV RNA ( $\leq 400\ 000$  j.m./ml wobec  $> 400\ 000$  j.m./ml) do jednej z następujących trzech grup:

- Peginterferon alfa-2b + rybawiryne przez 48 tygodni (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + rybawiryne przez 4 tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b + rybawiryne przez 24 tygodnie. Następnie kontynuowano leczenie za pomocą różnych schematów leczenia, opartych na terapii zależnej od odpowiedzi w 8. tygodniu leczenia (Victrelis RGT). U wszystkich pacjentów w tej grupie leczenia okres leczenia produktem leczniczym Victrelis ograniczono do 24 tygodni.
  - Pacjenci z niewykrywalnym HCV RNA w 8. tygodniu leczenia (wcześnie odpowiadający na leczenie) oraz, u których wynik był negatywny do 24. tygodnia leczenia przerywali leczenie i rozpoczęli okres obserwacji podczas wizyty w 28. tygodniu leczenia.
  - Pacjenci z wykrywalnym HCV RNA w 8. tygodniu leczenia lub w którymkolwiek kolejnym tygodniu leczenia, ale u których wynik był negatywny w 24. tygodniu leczenia (późno odpowiadający na leczenie) byli przenoszeni metodą ślepej próby do grupy placebo podczas wizyty w 28. tygodniu leczenia i kontynuowali leczenie peginterferonem alfa-2b + rybawiryną przez dodatkowe 20 tygodni, a łączny okres leczenia wyniósł 48 tygodni.
- Peginterferon alfa-2b + rybawiryne przez cztery tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b + rybawiryne przez 44 tygodnie (Victrelis-PR48).

Leczenie przerywano u wszystkich pacjentów z wykrywalnym stężeniem HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu leczenia. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) na leczenie określano jako niewykrywalne<sup>1</sup> stężenie HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji.

Dodanie produktu leczniczego Victrelis do peginterferonu alfa-2b oraz rybawiryne znacząco zwiększało odsetek SVR w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę w połączonej kohorcie (63% do 66% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Victrelis w porównaniu z 38% w grupie kontrolnej PR48) u pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków (pełna analizowana grupa) oraz skracało czas trwania leczenia do 28 tygodni w przypadku pacjentów wcześniej odpowiadających na leczenie (patrz Tabela 4). Analiza wtórna pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Victrelis lub placebo po czterotygodniowym leczeniu wstępnym peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną (zmodyfikowana ITT), wykazała odsetki SVR w połączonej kohorcie wynoszące od 67% do 68% w grupie otrzymującej leczenie zawierające produkt leczniczy Victrelis w porównaniu do 40% w grupie kontrolnej PR48.

---

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczono za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.

**Tabela 4**  
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)<sup>\*</sup>, na koniec leczenia (EOT) oraz odsetki nawrotów<sup>†</sup>  
w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów

<b>Kohorty badane</b>	<b>Victrelis-RGT</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>PR48</b>
<b>Wszyscy pacjenci<sup>§</sup></b>	n=368	n=366	n=363
<b>SVR<sup>‡</sup> % (n/N)</b> 95% CI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
<b>EOT (niewykrywalne HCV RNA) %</b> (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
<b>Nawrót<sup>†</sup> % (n/N)</b> 95% CI	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)

\* Pełna analizowana grupa (FAS, ang. *Full Analysis Set*) składała się ze wszystkich randomizowanych pacjentów (n=1097), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregoś z badanych produktów leczniczych (peginterferon alfa-2b, rybawiryna lub Victrelis). Średni wiek randomizowanych pacjentów wynosił 49,1 lat. Rozkład pacjentów według rasy był następujący: 82% rasa biała, 14% rasa czarna, 2% rasa azjatycka, 1% pacjenci wielorasowi, 1% Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski. Rozkład pacjentów według płci: 60% mężczyźni, 40% kobiety.

† Współczynnik nawrotów to odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA po zakończeniu leczenia (EOT) oraz wykrywalnym HCV RNA po zakończeniu obserwacji (EOF) wśród pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA po zakończeniu leczenia oraz pacjentów, dla których dostępne były dane na zakończenie obserwacji.

‡ SVR: określono jako niewykrywalne<sup>1</sup> stężenie HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej. Jeśli po upływie 24 tygodni obserwacji dostępne były inne wartości stężenia HCV RNA, przyjmowano ostatnią dostępną wartość w okresie po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji. W przypadku braku takich wartości podczas i po zakończeniu 24 tygodni obserwacji, przyjmowano wartość z 12. tygodnia obserwacji. Odsetki SVR „brakujący=niepowodzenie” były niemal identyczne z wartościami podanymi w tabeli: 37% w grupie kontrolnej; 62% w grupie leczonej produktem Victrelis w schemacie zależnym od odpowiedzi wirusologicznej (RGT), 65% w grupie leczonej produktem Victrelis-PR48.

§ Liczba pacjentów z marskością wątroby jest ograniczona (produktem leczniczym Victrelis leczono 40 osób z grupy liczącej ogółem 53 pacjentów).

Odpowiedź na interferon (definiowana jako zmniejszenie wirerii o  $\geq 1 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia) była prognostykiem dla SVR. U pacjentów reagujących na leczenie interferonem w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych w leczeniu schematem: Victrelis + peginterferon alfa-2b + rybawiryna wyniósł 79–81%, a u pacjentów leczonych w sposób standardowy 51%. U pacjentów ze zmniejszeniem wirerii o  $< 1 \log_{10}$  w czwartym tygodniu leczenia (słaba odpowiedź na interferon), leczenie produktem leczniczym Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną prowadziło do uzyskania odsetek SVR na poziomie odpowiednio 28-38%, w porównaniu do 4% u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów otrzymujących podobne leczenie przez okres do 28. tygodnia terapii

W Tabeli 5 przedstawiono dane na temat trwałej odpowiedzi wirusologicznej zależnej od schematu leczenia u dotychczas nieleczonych pacjentów wcześniej odpowiadających na leczenie, późno odpowiadających na leczenie i otrzymujących podobne leczenie przez okres trwający do 28. tygodnia terapii. U 57% (208/368) pacjentów z kierunku leczenia Victrelis-RGT oraz 56% (204/366) pacjentów ze schematu leczenia Victrelis-PR48 stwierdzono niewykrywalne miano HCV RNA w 8. tygodniu leczenia w porównaniu z 17% (60/363) pacjentów ze schematu leczenia skojarzonego PR.

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczono za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.

Tabela 5  
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), na koniec leczenia (EOT) oraz odsetki nawrotów  
w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów (pacjenci wcześnie i późno odpowiadający  
na leczenie)

	<b>Victrelis-RGT</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Estymacja punktowa różnicy (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]</b>
<b>Pacjenci wcześnie odpowiadający na leczenie (N=323)</b>			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
EOT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Nawrót %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
<b>Pacjenci późno odpowiadający na leczenie (N=141)</b>			
SVR %, (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)	-
Nawrót %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Mając na uwadze ograniczenia występujące w dostępnych danych, w przypadku 48-tygodniowej terapii należy zalecić ze względów ostrożności wydłużenie czasu trwania terapii trójlewkowej u pacjentów wcześniej nieleczonych i (lub) późno reagujących na leczenie do 32 tygodni (w porównaniu do terapii trójlewkowej ocenianej w badaniach, która była prowadzona przez 24 tygodnie).

#### Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV

P05411 było badaniem fazy II z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo dotyczącym porównania działania produktu leczniczego Victrelis podawanego doustnie w dawce wynoszącej 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z PR [peginterferon alfa-2b podawany podskórnie w dawce 1,5 µg/kg na tydzień oraz rybawiryna w dawce ustalonej na podstawie masy ciała (doustnie 600-1400 mg na dobę)] z działaniem samego PR u osób z jednoczesnym zakażeniem HIV i HCV genotyp 1, nieleczonych wcześniej z powodu przewlekłego zakażenia HCV. Pacjentów przez 4 tygodnie leczono schematem PR, a następnie przez 44 tygodnie podawano im Victrelis lub placebo z PR. Leczenie przeciwtretowirusowe stosowane było u pacjentów z ustabilizowanym zakażeniem HIV (poziom wirerii HIV-1 < 50 kopii/ml i liczba CD4 ≥ 200 komórek/µl). Większość pacjentów (87%; 85/98) przyjmowała wzmocniony rytonawirem inhibitor proteazy (PI) HIV w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV (NRTI). Najczęściej przyjmowanym inhibitorem proteazy HIV był atazanawir, drugim z kolei – lopinawir, a trzecim – darunawir. Uczestników badania randomizowano w stosunku liczbowym 2:1 i podzielono w zależności od obecności marskości/włóknienia wątroby i wyjściowego miana HCV RNA (< 800 000 j.m./ml albo ≥ 800 000 j.m./ml).

Wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) wyniósł 62,5% (40/64) w przypadku osób leczonych produktem leczniczym Victrelis w skojarzeniu z PR i 29,4% (10/34) – u osób leczonych tylko PR (patrz Tabela 6).

U ograniczonej liczby osób z obydwoma zakażeniami, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), ale wykonano procedurę sekwencjonowania populacyjnego, rozpowszechnienie wariantów podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność (RAV) w stosunku do punktu wyjściowego było większe niż u osób zakażonych tylko wirusem HCV uczestniczących w badaniu SPRINT-2.

Tabela 6

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)\* na koniec leczenia (EOT) oraz odsetki nawrotów zakażenia HCV<sup>†</sup> u dotychczas nieleczonych osób jednocześnie zakażonych HIV

	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>PR48</b>
<b>SVR<sup>‡</sup> % (n/N)</b>	62,5% (40/64)	29,4% (10/34)
<b>EOT % (n/N)</b>	65,6% (42/64)	29,4% (10/34)
<b>Nawrót % (n/N)</b>	4,8% (2/42)	10% (1/10)

\* Pełna analizowana grupa (FAS, ang. *Full Analysis Set*) składała się ze wszystkich randomizowanych pacjentów (N=98), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych produktów leczniczych (peginterferon alfa-2b, rybawiryna lub Victrelis). Średni wiek randomizowanych pacjentów wynosił 43,6 roku. Rozkład pacjentów według rasy był następujący: 82% rasa biała, 18% rasa inna niż biała, 14% rasa czarna, 3% rasa azjatycka i 1% pacjenci wielorasowi. Rozkład pacjentów według płci: 69% mężczyźni, 31% kobiety. Do badania włączono 5 osób z marskością wątroby, z których 4 znalazły się w grupie leczonej produktem leczniczym Victrelis.

<sup>†</sup> Współczynnik nawrotów zakażenia HCV to odsetek pacjentów z niewykrywalnym mianem HCV RNA po zakończeniu leczenia (EOT) oraz wykrywalnym mianem HCV RNA po zakończeniu obserwacji (EOF) wśród pacjentów z niewykrywalnym mianem HCV RNA po zakończeniu leczenia oraz pacjentów, dla których dostępne były dane na zakończenie obserwacji.

<sup>‡</sup> Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) zdefiniowano jako niewykrywalne<sup>1</sup> miano HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji. Ostatnia dostępna wartość podczas obserwacji i po zakończeniu 24 tygodni obserwacji. W przypadku braku takiej wartości przyjmowano wartość z 12. tygodnia obserwacji.

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia: pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie oraz pacjenci z nawrotem po leczeniu interferonem i rybawiryną

Badanie RESPOND-2 (P05101) było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, porównującym dwa schematy terapeutyczne stosowania produktu leczniczego Victrelis 800 mg podawanego doustnie trzy razy na dobę w skojarzeniu z PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/tydzień podskórnie oraz opartym na masie ciała dawkowaniu rybawiryny (600-1400 mg BID) doustnie w dwóch dawkach podzielonych] w porównaniu do samego PR u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV), które wykazało odpowiedź na interferon (definiowaną jako zmniejszenie wirerii HCV RNA o  $\geq 2 \log_{10}$  w 12. tygodniu lub niewykrywalne HCV RNA po zakończeniu wcześniejszego leczenia, a następnie z wykrywalnym HCV RNA w osoczu) oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia peginterferonem alfa oraz rybawiryną. Z badania wyłączono osoby nieodpowiadające na leczenie (brak odpowiedzi w przeszłości zdefiniowano jako zmniejszenie wirerii HCV RNA o  $< 2 \log_{10}$  w 12. tygodniu wcześniejszej terapii). Pacjentów randomizowano w stosunku 1:2:2 oraz stratyfikowano na podstawie odpowiedzi na wcześniejszy schemat kwalifikujący (pacjenci z nawrotem wobec pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie) oraz według podtypu genotypu HCV (1a wobec 1b) do jednej z następujących grup leczenia:

- Peginterferon alfa-2b + rybawiryna przez 48 tygodni (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + rybawiryna przez 4 tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b + rybawiryna przez 32 tygodnie. Następnie pacjenci kontynuowali różne schematy leczenia na podstawie leczenia zależnego od odpowiedzi w 8. tygodniu leczenia (Victrelis-RGT). U wszystkich pacjentów w tej grupie czas trwania leczenia produktem leczniczym Victrelis ograniczono do 32 tygodni.
  - Pacjenci z niewykrywalnym HCV RNA w 8. tygodniu leczenia (wcześnie odpowiadający) oraz w 12. tygodniu leczenia zakończyli leczenie podczas wizyty w 36. tygodniu leczenia.

<sup>1</sup>W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczono za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.

- Pacjenci z wykrywalnym HCV RNA w 8. tygodniu leczenia, ale z niewykrywalnym w 12. tygodniu leczenia (późno odpowiadający) byli przenoszeni metodą ślepej próby w 36 tygodniu leczenia do grupy przyjmującej placebo i kontynuowali leczenie peginterferonem alfa-2b + rybawiryną przez dodatkowe 12 tygodni, a łączny czas leczenia wynosił 48 tygodni.
- Peginterferon alfa-2b + rybawiryna przez 4 tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b + rybawiryna przez 44 tygodnie (Victrelis-PR48).

U wszystkich pacjentów z wykrywalnym HCV RNA w osoczu w 12. tygodniu leczenia przerywano leczenie. Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) na leczenie definiowano jako niewykrywalne<sup>1</sup> HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji.

Dodanie produktu leczniczego Victrelis do leczenia peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną znamienne zwiększało odsetki SVR w porównaniu do leczenia tylko peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną (59% do 66% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Victrelis wobec 21% w grupie kontrolnej PR48) u randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków (pełna analizowana grupa) oraz skracało czas leczenia do 36 tygodni w przypadku wielu niepowodzeń wcześniejszego leczenia (patrz Tabela 7). Analiza wtórna pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Victrelis lub placebo po czterotygodniowym leczeniu wstępnym peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną (zmodyfikowana ITT), wykazała odsetki SVR wynoszące od 61% do 67% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Victrelis, w porównaniu do 22% w grupie kontrolnej PR48.

Uzyskanie SVR było związane z odpowiedzią pacjenta na leczenie peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną, definiowaną jako klasyfikacja odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, bądź zmniejszenie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (patrz Tabela 7). Odpowiedź w 4. tygodniu leczenia była silniejszym prognostykiem SVR w porównaniu do odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz umożliwiała określenie odpowiedzi pacjenta na interferon.

Tabela 7  
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)\*, na koniec leczenia (EOT) oraz odsetki nawrotów\*\*  
u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

		<b>Victrelis-RGT (N=162)</b>	<b>Victrelis-PR48 (N=161)</b>	<b>PR48 (N=80)</b>	
<b>Wszyscy pacjenci<sup>§</sup></b>		SVR <sup>††</sup> % (n/N) 95% CI	59 (95/162) (51,5; 66,2)	66 (107/161) (59,2; 73,8)	21 (17/80) (12,3; 30,2)
		EOT %, (n/N) 95% CI	70 (114/162) (63,3; 77,4)	77 (124/161) (70,5; 83,5)	31 (25/80) (21,1; 41,4)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N) 95% CI	15 (17/111) (8,6; 22,0)	12 (14/121) (5,9; 17,3)	32 (8/25) (17,3; 50,3)
<b>Odpowiedź na wcześniejsze leczenie</b>	<b>Pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie<sup>***</sup></b>	SVR <sup>††</sup> % (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Pacjenci z nawrotem</b>	SVR <sup>††</sup> % (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczono za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.



			<b>Victrelis-RGT (N=162)</b>	<b>Victrelis-PR48 (N=161)</b>	<b>PR48 (N=80)</b>
	<b>w poprzednim leczeniu<sup>†</sup></b>	EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
<b>Odpowiedź na leczenie wstępne<sup>‡</sup> (zmniejszenie wiremii)</b>	<b>Zmniejszenie o &lt; 1 log<sub>10</sub></b>	SVR <sup>‡‡</sup> % (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	<b>Zmniejszenie o ≥ 1 log<sub>10</sub></b>	SVR <sup>‡‡</sup> % (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

\*Pełna analizowana grupa (FAS, ang. *Full Analysis Set*) składała się ze wszystkich randomizowanych pacjentów (N=403) którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych produktów leczniczych (peginterferon alfa-2b, rybawiryna lub Victrelis). Średni wiek randomizowanych pacjentów wynosił 52,7 lat. Rozkład pacjentów według rasy był następujący: 85% rasa biała, 12% rasa czarna, 1% rasa azjatycka, < 1% pacjenci wielorasowi, < 1% rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Oceanu Spokojnego. Rozkład pacjentów według płci: 67% mężczyźni, 33% kobiety.

\*\*Współczynnik nawrotów to odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA po zakończeniu leczenia (EOT) oraz wykrywalnym HCV RNA po zakończeniu obserwacji (EOF) wśród pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA po zakończeniu leczenia oraz pacjentów, dla których dostępne były dane na zakończenie obserwacji.

\*\*\*Pacjent z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie = pacjent, który nie osiągnął SVR po co najmniej 12. tygodniach wcześniejszego leczenia peginterferonem alfa oraz rybawiryną, ale u którego nastąpiło zmniejszenie o  $\geq 2 \log_{10}$  HCV RNA w 12. tygodniu a po zakończeniu leczenia (EOT) stężenie HCV RNA było wykrywalne.

† Pacjent z nawrotem w poprzednim leczeniu = pacjent, który nie osiągnął SVR po co najmniej 12. tygodniach wcześniejszego leczenia peginterferonem alfa oraz rybawiryną, ale u którego uzyskano niewykrywalne HCV RNA po zakończeniu leczenia.

‡Jedenastu pacjentów nie było ocenianych w 4. tygodniu leczenia (HCV RNA) i nie zostało włączonych do wyników odpowiedzi na leczenie wstępne.

‡‡ SVR: określono jako niewykrywalne<sup>1</sup> stężenie HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej. Jeśli po upływie 24 tygodni obserwacji dostępne były inne wartości stężenia HCV RNA, przyjmowano ostatnią dostępną wartość w okresie po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji. W przypadku braku takich wartości podczas i po zakończeniu 24 tygodni obserwacji, przyjmowano wartość z 12 tygodnia obserwacji. Odsetki SVR „brakujący=niepowodzenie” wyniosły: 17/80 [21,3%] w leczeniu PR48, 94/162 [58,0%] w leczeniu Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] w leczeniu Victrelis-PR48.

§ Liczba pacjentów z marskością wątroby jest ograniczona (produktem leczniczym Victrelis leczono 39 osób z grupy liczącej ogółem 49 pacjentów).

### Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) u pacjentów leczonych w podobny sposób do 36 tygodnia leczenia

W tabeli 8 przedstawiono dane dotyczące trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podziale na podgrupy u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wykazujących wczesną lub późną odpowiedź na leczenie i leczonych w podobny sposób do 36 tygodnia leczenia.

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczono za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.

Tabela 8

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), na koniec leczenia (EOT) oraz odsetki nawrotów u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (pacjenci wcześniej i późno odpowiadający na leczenie)

	<b>Victrelis-RGT</b>	<b>Victrelis-PR48</b>	<b>Estymacja punktowa różnicy (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]</b>
<b>Pacjenci wcześniej odpowiadający na leczenie (N=144)</b>			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	- 8,5 [-16,8; -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Nawrót %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
<b>Pacjenci późno odpowiadający na leczenie (N=75)</b>			
SVR %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Nawrót %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Ze względu na ograniczone dane, w przypadku uprzednio leczonych pacjentów wcześniej odpowiadających na leczenie zaleca się przedłużenie całkowitego czasu trwania leczenia zachowawczego do 48 tygodni w porównaniu z ocenianą terapią trwającą łącznie 36 tygodni (badany schemat leczenia RGT), obejmującą 12-tygodniową fazę konsolidacji z zastosowaniem skojarzenia peginterferonu i rybawiryny po zakończeniu terapii potrójnej w tygodniu 36.

W badaniu dotyczącym stosowania peginterferonu alfa-2a u wcześniej leczonych pacjentów uzyskano wyniki spójne w porównaniu z badaniem P05101 (patrz punkt 4.4.).

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia: pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi (null-responders) i pacjenci z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryną oraz pacjenci z nawrotem po leczeniu interferonem i rybawiryną

W badaniu PROVIDE (P05514) prowadzonym metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej produkt leczniczy Victrelis 800 mg podawano doustnie trzy razy na dobę w skojarzeniu z PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/tydzień podskórnie oraz oparte na masie ciała dawkowanie rybawiryny (600-1400 mg 2 razy/dobę) doustnie w dwóch dawkach podzielonych] u dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV), którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) podczas udziału we wcześniejszych badaniach fazy II i III oceniających leczenie skojarzone z produktem leczniczym Victrelis, w których zostali przypisani do grup kontrolnych otrzymujących peginterferon alfa-2b i rybawirynę. Pacjenci włączeni do badania PROVIDE w ciągu 2 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki peginterferonu alfa-2b i rybawiryny we wcześniejszym badaniu otrzymywali produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b i rybawirynę przez 44 tygodnie. Pacjenci, którzy nie mogli zostać włączeni do przedmiotowego badania w ciągu 2 tygodni otrzymywali peginterferon alfa-2b i rybawirynę przez 4 tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b i rybawirynę przez 44 tygodnie.

U 62% (104/168) pacjentów występował genotyp 1a, u 38% (63/168) genotyp 1b. U dziesięciu procent pacjentów (17/168) rozpoznano marskość wątroby. W tej grupie znalazły się 3 (6%) osoby całkowicie niereagujące na wcześniejsze leczenie, 2 (7%) osoby z nawrotem po wcześniejszym leczeniu i 12 (14%) osób z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie.

Odsetki SVR wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dowolnego leku badanego (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT]), podano w Tabeli 9. Odsetki SVR wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Victrelis (tj. z wyłączeniem pacjentów, którzy przerwali leczenie podczas okresu wstępnego podawania peginterferonu alfa-2b i rybawiryny), wyniosły: 41% u osób niereagujących na leczenie, 67% u osób częściowo reagujących na leczenie i 96% u osób z nawrotem.

Tabela 9

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)\*, na koniec leczenia (EOT) oraz odsetki nawrotów\*\*  
 Odsetki dla pacjentów, u których poprzednie leczenie zakończyło się niepowodzeniem

	<b>Pacjenci całkowicie niereagujący na leczenie*** w badaniu wcześniejszym (52)</b>	<b>Pacjenci częściowo odpowiadający na leczenie**** w badaniu wcześniejszym (85)</b>	<b>Pacjenci z nawrotem† w badaniu wcześniejszym (29)</b>	<b>Wszyscy pacjenci (168)</b>
<b>SVR§ % (n/N)</b>	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
<b>EOT % (n/N)</b>	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
<b>Nawrót** % (n/N)</b>	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

\* Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) uwzględniała wszystkich pacjentów (N=168), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dowolnego leku badanego (peginterferon alfa-2b, rybawiryna lub Victrelis). Osiemdziesiąt cztery % uczestników badania stanowiły osoby rasy białej, 13% osoby rasy czarnej, 2% stanowili Azjaci, a 1% osoby o innym pochodzeniu etnicznym. Sześćdziesiąt siedem % uczestników badania stanowili mężczyźni, a 33% - kobiety.

\*\* Współczynnik nawrotów to odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem HCV RNA po zakończeniu leczenia (EOT) oraz wykrywalnym stężeniem HCV RNA po zakończeniu obserwacji (EOF) wśród pacjentów z niewykrywalnym stężeniem HCV RNA po zakończeniu leczenia oraz pacjentów, dla których dostępne były dane na zakończenie obserwacji.

\*\*\* Osoba niereagująca na leczenie: osoba, u której w 12. tygodniu terapii peginterferonem alfa-2b i rybawiryną zmniejszenie wirerii HCV RNA nie osiągnęło poziomu  $< 2 \log_{10}$ .

\*\*\*\* Osoba częściowo odpowiadająca na leczenie: osoba, u której nie uzyskano SVR po co najmniej 12 tygodniach leczenia peginterferonem alfa-2b i rybawiryną, ale przed upływem 12 tygodni wykazano zmniejszenie wirerii HCV RNA o  $\geq 2 \log_{10}$  a na zakończenie leczenia (EOT) poziom HCV RNA był wykrywalny.

† Osoba z nawrotem: osoba, u której nie uzyskano SVR po co najmniej 12 tygodniach leczenia peginterferonem alfa-2b i rybawiryną, ale na zakończenie leczenia (EOT) poziom HCV RNA był niewykrywalny.

§ SVR: określono jako niewykrywalne<sup>1</sup> stężenie HCV RNA w 24. tygodniu obserwacji. Jeśli po upływie 24 tygodni obserwacji dostępne były inne wartości stężenia HCV RNA, przyjmowano ostatnią dostępną wartość po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji. W przypadku braku takich wartości po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji, przyjmowano wartość z 12. tygodnia obserwacji.

#### Dane dotyczące długotrwałej skuteczności

W trwającym 3 lata badaniu kontrolnym prowadzonym z udziałem osób, u których dzięki zastosowaniu schematu leczenia opartego na produkcie Victrelis uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną, wykazano, że u ponad 99% (693/696) pacjentów trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) (brak nawrotu) utrzymała się w całym dostępnym ocenie okresie obserwacji kontrolnej (mediana czasu obserwacji wyniosła 3,4 roku).

#### Rozpoznawcza analiza farmakogenomowa IL28B w badaniach fazy 3 produktu leczniczego Victrelis

Wariant genetyczny w pobliżu genu kodującego interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, zamiana C na T) to silny prognostyk odpowiedzi na leczenie skojarzone peginterferonem alfa-2b i rybawiryną.

Przeprowadzono procedurę genotypowania *IL28B* rs12979860 u 653 spośród 1048 (62%) osób uczestniczących w badaniu SPRINT-2 (dotychczas nieleczonych) i 259 spośród 394 (66%) osób uczestniczących w badaniu RESPOND-2 (niepowodzenie wcześniejszego leczenia) [opis badań klinicznych podano w punkcie 5.1]. Wyniki tej retrospektywnej analizy w podgrupach należy interpretować ostrożnie ze względu na niewielką liczebność próby oraz potencjalne różnice cech demograficznych lub klinicznych w populacji uwzględnionej w podbadaniu w stosunku do całej populacji badanej.

Poziom wartości dodanej produktu leczniczego Victrelis w uzupełnieniu do terapii dwulekowej u pacjentów z genotypem C/C będzie zależał od prawdopodobieństwa uzyskania SVR wyłącznie dzięki zastosowaniu terapii dwulekowej. Wśród pacjentów z genotypem C/C, u 89% wcześniej nieleczonych pacjentów poddawanych terapii trójlekowej stwierdzono niewykrywalne miano HCV RNA do 8. tygodnia leczenia i pacjenci ci kwalifikowali się do leczenia trwającego krócej w porównaniu z 52% wcześniej nieleczonych pacjentów bez genotypu C/C.

Tabela 10  
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) według genotypu *IL28B* rs12979860

<b>Badanie kliniczne</b>	<b>Genotyp <i>IL28B</i> rs12979860</b>	<b>SVR w grupie PR48*, % (n/N)</b>	<b>SVR w grupie Victrelis-RGT*, % (n/N)</b>	<b>SVR w grupie Victrelis-PR48*, % (n/N)</b>
<b>SPRINT-2 (pacjenci wcześniej nieleczeni)</b>	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
<b>RESPOND-2 (osoby, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się)</b>	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)

\*Patrz opis kierunków leczenia w badaniach klinicznych podany w punkcie 5.1.

Obecnie trwają badania w celu ustalenia, czy wczesna odpowiedź wirusologiczna podczas leczenia i (lub) stwierdzenie genotypu *IL28B* wystarcza do wskazania w sposób wiarygodny pacjentów, u których terapia boceprewirem z dużym prawdopodobieństwem nie przyniesie znaczących korzyści (wyższy odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych lub krótki cykl leczenia) w porównaniu ze schematem dwulekowym.

#### Redukcja dawki rybawiryny w porównaniu z zastosowaniem erytropoetyny w leczeniu niedokrwistości w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych

Przeprowadzono randomizowane, otwarte badanie kliniczne (P06086) prowadzone w dwóch grupach równoległych, w celu porównania strategii leczenia niedokrwistości (zastosowanie erytropoetyny lub zmniejszenie dawki rybawiryny) w populacji 687 pacjentów, w tym 60 pacjentów z marskością wątroby, z wcześniej nieleczonym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych wirusem genotypu 1, u których wystąpiła niedokrwistość podczas stosowania produktu leczniczego Victrelis podawanego doustnie w dawce wynoszącej 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu ze schematem PR [peginterferon alfa-2b podawany podskórnie w dawce 1,5 µg/kg mc. na tydzień i rybawiryna podawana doustnie dwa razy na dobę w dawce ustalonej na podstawie masy ciała (600–1400 mg 2xdzień)].

Jeśli stężenie hemoglobiny w surowicy krwi wciąż zmniejszało się do poziomu  $\leq 8,5$  g/dl, można było zastosować dodatkową interwencję, w tym erytropoetynę lub redukcję dawki rybawiryny.

Wskaźniki SVR zarówno u osób randomizowanych do grupy, w której zmniejszono dawkę rybawiryny jak i do grupy leczonej erytropoetyną, były porównywalne.

Tabela 11

Odsetki trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)\* oraz nawrotów<sup>†</sup> w przypadku zmniejszenia dawki rybawiryny w porównaniu z zastosowaniem erytropoetyny w leczeniu niedokrwistości w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów

	Pacjenci randomizowani do grupy, w której zmniejszono dawkę rybawiryny (N=249)	Pacjenci randomizowani do grupy leczonej erytropoetyną (N=251)
SVR <sup>‡</sup> % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Nawrót % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

\* Grupa wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*ang. Full Analysis Set, FAS*) składała się z wszystkich osób, u których wystąpiła niedokrwistość (stężenie hemoglobiny w surowicy krwi wynoszące około  $\leq 10$  g/dl w okresie leczenia) i które randomizowano do grup gdzie zastosowano zmniejszoną dawkę rybawiryny lub podano erytropoetynę (N=500). Średni wiek randomizowanych pacjentów wynosił 49 lat. Procentowy rozkład pacjentów według rasy był następujący: 77% osób rasy białej, 19% osób rasy czarnej i 4% osób innych ras. Procentowy rozkład pacjentów według płci był następujący: 37% mężczyzn i 63% kobiet.

<sup>†</sup> Odsetek nawrotów oznaczał odsetek uczestników badania z niewykrywalnym mianem HCV-RNA na zakończenie leczenia (EOT) i wykrywalnym mianem HCV-RNA na koniec okresu obserwacji (EOF), wśród osób, u których na zakończenie leczenia miano wirusa było niewykrywalne (EOT) i u których nie brakowało danych dotyczących okresu obserwacji.

<sup>‡</sup> SVR: określono jako niewykrywalne<sup>1</sup> stężenie HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej. Jeśli po upływie 24 tygodni obserwacji dostępne były inne wartości stężenia HCV RNA, przyjmowano ostatnią dostępną wartość w okresie po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji. W przypadku braku takiej wartości podczas i po zakończeniu 24 tygodni obserwacji, przyjmowano wartość z 12. tygodnia obserwacji. Odsetki SVR „brakujący=niepowodzenie” były zbliżone do wartości podanych w tabeli: 69,9% (174/249) wśród osób randomizowanych do leczenia rybawiryną w zmniejszanej dawce; 68,5% (172/251) wśród osób randomizowanych do leczenia erytropoetyną.

W grupie 77 uczestników badania w ramach leczenia niedokrwistości zastosowano strategię zmniejszania dawki rybawiryny ( $\geq 5$  etapów). U większości tych pacjentów (n=54) najmniejsza dawka rybawiryny przyjmowana przez co najmniej 14 dni wynosiła  $\geq 600$  mg na dobę. Ograniczona liczba uczestników (n=12) otrzymywała rybawirynę w dawce  $\leq 200$  mg na dobę przez co najmniej 14 dni.

Odsetek rezygnacji z leczenia z powodu niedokrwistości wyniósł 2% (5/249) wśród uczestników randomizowanych do grupy, w której zmniejszono dawkę rybawiryny i 2% (6/251) wśród uczestników randomizowanych do grupy leczonej erytropoetyną. Przetoczenie krwi było konieczne u 4% (10/249) uczestników randomizowanych do grupy, w której zmniejszono dawkę rybawiryny i u 2% (5/251) uczestników randomizowanych do grupy leczonej erytropoetyną.

Stosowanie leków pobudzających erytropoezę wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatoru tętnicy płucnej, ostrego zawału mięśnia sercowego, zdarzenia naczyniowo-mózgowego i zakrzepicy żył głębokich.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Victrelis w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczono za pomocą testu Roche COBAS TaqMan z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym boceprewir był wchłaniany w czasie, którego mediana  $T_{max}$  wynosiła 2 godziny. Parametry AUC,  $C_{max}$  oraz  $C_{min}$  w stanie nasycenia zwiększały się w sposób mniejszy niż proporcjonalny do dawki, a indywidualne ekspozycje pokrywały się w znaczącym stopniu dla dawki 800 mg oraz 1200 mg, wskazując na malejące wchłanianie przy większych dawkach. Kumulacja produktu leczniczego jest minimalna, a stan nasycenia osiągnięty jest w przybliżeniu po 1 dniu dawkowania trzy razy na dobę.

U zdrowych pacjentów, którzy otrzymali tylko dawkę 800 mg trzy razy na dobę, ekspozycja na boceprewir charakteryzowała się następującymi parametrami: AUC( $\tau$ ) 6147 ng·godz/ml,  $C_{max}$  1913 ng/ml oraz  $C_{min}$  90 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne pomiędzy pacjentami zdrowymi a pacjentami zakażonymi wirusem HCV były porównywalne.

Biodostępność bezwzględna produktu leczniczego Victrelis nie została zbadana.

### Wpływ jedzenia na wchłanianie po podaniu doustnym

Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować z jedzeniem. Jedzenie zwiększa ekspozycję na boceprewir o 60% dla dawki 800 mg podawanej trzy razy na dobę w przypadku przyjmowania produktu leczniczego z jedzeniem, w porównaniu do przyjmowania produktu leczniczego na czczo. Biodostępność boceprewiru nie zależy od rodzaju posiłku (np. posiłku wysokotłuszczowego w porównaniu do niskotłuszczowego), ani od przyjmowania produktu leczniczego 5 minut przed posiłkiem, podczas posiłku lub bezpośrednio po zakończeniu posiłku.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_d/F$ ) boceprewiru w stanie nasycenia wynosi około 772 l. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Victrelis 800 mg wiąże się on z białkami osocza u ludzi w około 75%. Boceprewir jest podawany w postaci mniej więcej równej mieszaniny dwóch diastereomerów, które w osoczu szybko przekształcają się jeden w drugi. W stanie stacjonarnym stosunek ekspozycji ustrojowej na dwa diastereomery wynosi około 2:1, przy czym przeważający diastereomer jest farmakologicznie aktywny.

### Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że boceprewir jest metabolizowany głównie poprzez szlak, w którym pośredniczy aldoketoreduktaza (AKR), do zredukowanych metabolitów ketonowych, nieaktywnych przeciwko HCV. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg  $^{14}C$ -boceprewiru, do najliczniejszych krążących metabolitów należała mieszanina diastereomerowa zredukowanych metabolitów ketonowych ze średnią ekspozycją około 4-krotnie większą niż ekspozycja boceprewiru. Boceprewir poddawany jest również, w mniejszym stopniu, metabolizmowi oksydacyjnemu, w którym pośredniczy CYP3A4/5.

### Eliminacja

Boceprewir jest wydalany ze średnim okresem półtrwania osoczkowego ( $t_{1/2}$ ) około 3,4 godziny. Średni klirens całkowity (CL/F) boceprewiru wynosi około 161 l/godz. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg  $^{14}C$ -boceprewiru, około 79% i 9% dawki było wydalane odpowiednio z kałem i moczem, zaś około 8% i 3% podanej radioaktywności było wydalane jako boceprewir z kałem i moczem. Dane wskazują, że boceprewir jest wydalany głównie przez wątrobę.

## Specjalne grupy pacjentów

### *Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby*

W badaniu z udziałem pacjentów o różnym stopniu stabilnej, przewlekłej niewydolności wątroby (łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej) nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych i nie zaleca się dostosowania dawki. Dodatkowe informacje dotyczące stosowania produktu Victrelis u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby znajdują się w punkcie 4.4.

### *Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek*

Nie obserwowano żadnych klinicznie znamienych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami ze schyłkową niewydolnością nerek a pacjentami zdrowymi. Boceprewir nie jest eliminowany drogą dializy. Dostosowanie dawki nie jest konieczne w tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, bez względu na stopień zaburzenia czynności.

### *Płeć*

W badaniach fazy III nie obserwowano żadnych różnic pod względem farmakokinetycznym związanych z płcią u pacjentów dorosłych.

### *Rasa*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że rasa nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

### *Wiek*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że wiek nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniu *in vitro* z udziałem psów, w którym badano włókna Purkiniego, boceprewir wydłużał czas trwania potencjału czynnościowego przy odwrotnej zależności od częstości akcji serca – znaczenie kliniczne w tym przypadku jest nadal nieznane.

W badaniach toksyczności dawki powtarzanej wykazano zmiany zwyrodnieniowe jąder u szczurów w przypadku ekspozycji ustrojowej na boceprewir na poziomie niższym niż u ludzi przyjmujących produkt leczniczy w zalecanej dawce terapeutycznej. Tego zjawiska nie obserwowano u myszy ani u małp.

Nie stwierdzono genotoksyczności boceprewiru w zestawie testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w teście mutagenności bakterii, w badaniach na ludzkich limfocytach krwi obwodowej i w teście mikrojądrowym u myszy.

W trwających 2 lata badaniach rakotwórczości nie stwierdzono działań karcynogennych, ale u myszy odnotowano nieistotny statystycznie wzrost częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego przy ekspozycji ustrojowej 5,7-krotnie przekraczającej poziom ekspozycji u ludzi przyjmujących lek w zalecanej dawce terapeutycznej. U szczurów nie zaobserwowano nowotworów ani gruczolaków. Uważa się, że nowotwory wątrobowokomórkowe powstają w wyniku indukcji enzymatycznej i z tego względu nie mają znaczenia dla ludzi.

Wykazano, że boceprewir/pochodne leku są wydzielane w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Szacuje się, że ekspozycja na boceprewir u ludzkich niemowląt karmionych piersią wynosi poniżej 1% dawki.

U szczurów boceprewir miał odwracalny wpływ na płodność i wczesny rozwój płodowy przy ekspozycji ustrojowej samic 1,2-krotnie przekraczającej poziom ekspozycji u ludzi przyjmujących produkt leczniczy w zalecanej dawce terapeutycznej. Także u samców szczurów obserwowano

zmniejszenie płodności będące najprawdopodobniej następstwem degeneracji jąder (degeneracji jąder nie zaobserwowano u myszy ani u małp). Wykazano, że boceprewir w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic jest pozbawiony potencjału teratogennego i wpływu na rozwój zarodka zarówno u szczurów, jak i u królików.

Dane dotyczące młodych szczurów wskazują na to, że profil farmakokinetyczny boceprewiru może być inny niż u szczurów dorosłych, przypuszczalnie z powodu niedojrzałości pewnych mechanizmów metabolicznych. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących ekspozycji ustrojowej u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Skład kapsułki:

Sodu laurylosiarczan  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Skrobia preżelowana  
Magnezu stearynian

#### Skład otoczki:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Czerwony tusz zawiera:

Szelak  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Przechowywanie w aptece

Przechowywać w lodówce (2°C –8°C).

#### Przechowywanie przez pacjenta

- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) do czasu upływu terminu ważności.  
LUB
- Przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C nie dłużej niż przez 3 miesiące do czasu upływu terminu ważności. Po upływie tego terminu produkt leczniczy należy usunąć.  
Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.



## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste blistry z polichlorotrifluoroetyleny/PVC zamknięte folią aluminiową zawierające po 4 kapsułki twarde w każdej komorze blistra. Każda komora blistra jest szczelnie zamknięta zdzieralną folią zgrzewaną, w każdym blistrze znajdują się 3 komory.

Wielkości opakowań: karton zawierający 84 kapsułki twarde oraz opakowanie zbiorcze zawierające 336 kapsułek twardych (4 kartoniki po 84 kapsułki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

S-P Labo NV  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W momencie wprowadzenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien dostarczyć wszystkim lekarzom, którzy będą zalecali leczenie produktem leczniczym Victrelis, pakiet informacji przeznaczonych dla pracowników opieki zdrowotnej zawierający:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (w pełnej wersji)
- Ulotkę dla Pacjenta

Najważniejsze elementy, jakie powinny znaleźć się w materiałach edukacyjnych, to:

- Szczegółowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia zaburzeń hematologicznych (zwłaszcza niedokrwistości) związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Victrelis, zawierające

faktyczny opis zaburzeń hematologicznych pod względem częstości ich występowania i terminu ujawnienia się, a także objawów klinicznych.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Karton zewnętrzny z „Blue Box”**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vitreliś 200 mg, kapsułki twarde  
boceprewir

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg boceprewiru.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę.  
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 336 (4 opakowania po 84 sztuki) kapsułek twardych  
84 kapsułki twarde

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**



Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie wypychać z blistra.  
Przyjmować z jedzeniem.  
Przyjmować 3 razy dziennie; rano, po południu i wieczorem.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

### Przechowywanie w aptece

Przechowywać w lodówce.

### Przechowywanie przez pacjenta

- Przechowywać w lodówce do czasu upływu terminu ważności.

LUB

- Przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C nie dłużej niż przez 3 miesiące do czasu upływu terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/704/001      336 kapsułki twarde  
EU/1/11/704/002      84 kapsułki twarde

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vitrelis

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.



**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Karton wewnętrzny bez „Blue Box”**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Victrelis 200 mg, kapsułki twarde  
boceprewir

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg boceprewiru.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę.  
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 kapsułki twarde. Element opakowania zbiorczego nie może być sprzedany osobno.

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**



Podanie doustne.  
Nie wypychać z blistra.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

- Przechowywać w lodówce do czasu upływu terminu ważności.

LUB

- Przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C nie dłużej niż przez 3 miesiące do czasu upływu terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/704/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vitreliis

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vitreolis 200 mg, kapsułki twarde  
boceprewir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



Tu otwierać

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Victrelis 200 mg, kapsułki twarde boceprewir

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Victrelis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Victrelis
3. Jak stosować lek Victrelis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Victrelis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Victrelis i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Victrelis

Lek Victrelis zawiera substancję czynną zwaną boceprewirem, która pomaga zwalczać zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, hamując namnażanie się wirusa. Lek Victrelis musi być zawsze stosowany jednocześnie z dwoma pozostałymi lekami, tj. peginterferonem alfa oraz rybawiryną. Lek Victrelis nie może być stosowany oddzielnie.

##### W jakim celu stosuje się lek Victrelis

Lek Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest stosowany w przewlekłych zakażeniach wirusowym zapaleniem wątroby typu C u dorosłych (zwanym również zakażeniem HCV).

Lek Victrelis może być stosowany u osób dorosłych, wcześniej nieleczonych z powodu zakażenia HCV, lub osób, które przyjmowały wcześniej leki zwane „interferonami” oraz „pegylowanymi interferonami”.

##### W jaki sposób działa lek Victrelis

Victrelis hamuje bezpośrednio replikację wirusa i w ten sposób przyczynia się do zmniejszenia ilości wirusa zapalenia wątroby typu C w organizmie.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Victrelis

##### Kiedy nie stosować leku Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na boceprewir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**
- jeśli u pacjenta występuje „autoimmunologiczne zapalenie wątroby”
- jeśli pacjent przyjmuje beprydyl, pimozyd, lurazydon, midazolam w postaci doustnej, triazolam w postaci doustnej, symwastatynę, lowastatynę, alfuzosynę, sylodosynę, pochodne sporyszu (takie jak dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina lub metyloergonowina), lumefantrynę, halofantrynę, kwetiapinę albo inhibitory kinazy tyrozynowej.

Nie stosować leku Victrelis w przypadku występowania któregokolwiek z powyższych. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania leku Victrelis.

Przypomnienie: Przed rozpoczęciem stosowania leku Victrelis należy również zapoznać się z punktem „Kiedy nie stosować leku” w Ulotkach dla peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował problem z krwią, taki jak **niedokrwistość** (niedostateczna liczba prawidłowych czerwonych krwinek transportujących tlen w organizmie)
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował problem z krwią, taki jak neutropenia (zbyt mała liczba jednego z rodzajów krwinek białych). Neutropenia zaburza zdolność organizmu do zwalczania infekcji
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował problem z krwią, taki jak pancytopenia (współwystępowanie małej liczby płytek krwi, krwinek czerwonych oraz krwinek białych)
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność wątroby
- jeśli u pacjenta występuje inny problem z **wątrobą** poza zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C
- jeśli pacjent jest zakażony wirusem **HIV** (ludzki wirus niedoboru odporności) lub u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował problem z układem immunologicznym
- jeśli u pacjenta wykonano, jako u biorecy, przeszczep narządu
- jeśli u pacjenta stwierdza się zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1
- jeśli u pacjenta nie powiodło się wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HCV
- jeśli u pacjenta lub członków rodziny występowały zaburzenia rytmu serca, a zwłaszcza tzw. „wydłużenie odstępu QT”
- jeśli u pacjenta występuje obniżone stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)

W przypadku występowania któregokolwiek z powyższych (lub w razie wątpliwości), należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przez zastosowaniem leku Victrelis.

Zgłaszano przypadki występowania ciężkich reakcji alergicznych podczas stosowania leku Victrelis w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa. Więcej informacji na ten temat znajduje się w punkcie zatytułowanym „Możliwe działania niepożądane”.

### **Badania**

Lekarz zaleci regularne badania krwi. Badania krwi wykonywane są z kilku przyczyn:

- w celu sprawdzenia, czy leczenie jest skuteczne
- w celu podjęcia decyzji dotyczącej czasu stosowania leku Victrelis
- w celu sprawdzenia, czy nie występują działania niepożądane.

### **Victrelis a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które wydawane są bez recepty oraz o lekach ziołowych. W szczególności nie należy stosować leku Victrelis w przypadku przyjmowania któregokolwiek z następujących leków:

- alfuzosyna i sylodosyna – stosowane w leczeniu objawów przerostu gruczołu krokowego
- beprydyl – stosowany w problemach z sercem
- pimozyd lub lurazydon – stosowane w problemach ze zdrowiem psychicznym
- midazolam lub triazolam w postaci doustnej – lek uspokajający podawany doustnie

- statyny – symwastatyna lub lowastatyna
- pochodne sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina lub metyloergonowina – stosowane z powodu migreny i klastrowych bólów głowy
- lumefantryna i halofantryna – leki przeciwmalaryczne
- kwetiapina – stosowana w leczeniu schizofrenii, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i depresji pełnoobjawowej
- inhibitory kinazy tyrozynowej – stosowane jako leki przeciwnowotworowe

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z powyższych leków nie należy stosować leku Victrelis. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Victrelis.

Należy również poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

- środki antykoncepcyjne – drospirenon
- leki indukujące CYP3A4 (takie jak antybiotyki – ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe – karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)
- leki przeciwartmyczne – amiodaron, chinidyna
- lek przeciwdrobnoustrojowy – pentamidyna
- niektóre leki neuroleptyczne
- leki przeciwgrzybicze – ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol
- nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy HIV – efawirenz, etrawiryna
- inhibitory proteaz HIV – atazanawir, darunawir, lopynawir, rytonawir
- leki uspokajające podawane dożylnie – benzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)
- leki immunosupresyjne – takrolimus, syrolimus, cyklosporyna
- wybrane statyny – atorwastatyna lub prawastatyna
- metadon
- preparaty stosowane w ramach hormonalnej terapii zastępczej – leki zawierające estrogeny
- leki obniżające ciśnienie krwi – antagoniści (blokery) kanału wapniowego (np. amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, nizoldypina, werapamil)
- leki stosowane w leczeniu objawów przerostu gruczołu krokowego – doksazosyna lub tamsulozyna
- warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Ze względu na to, że lek Victrelis stosowany jest w skojarzeniu z rybawiryną, należy unikać zajścia w ciążę. Rybawiryna może być niezwykle szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Dlatego, jeśli istnieje jakiegokolwiek prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, pacjentki/pacjenci oraz ich partnerzy muszą przedsięwziąć **specjalne środki ostrożności** podczas stosunków płciowych:

– przyjmujące rybawirynę **kobiety** w wieku rozrodczym:

konieczne jest wykazanie ujemnego wyniku testu ciążowego przed leczeniem, każdego miesiąca w trakcie leczenia i w okresie 4 miesięcy po zakończeniu leczenia. Bezwzględnie należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie przyjmowania rybawiryny i przez 4 miesiące po zaprzestaniu jej stosowania. Należy omówić tę kwestię z lekarzem prowadzącym.

– **mężczyźni** przyjmujący rybawirynę:

podczas stosunków płciowych z kobietą ciężarną **należy używać prezerwatywy**. To zmniejszy prawdopodobieństwo przedostania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeśli partnerka mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, musi wykonywać testy ciążowe raz w miesiącu w trakcie kuracji partnera i przez siedem miesięcy po jej zakończeniu. Pacjent i jego partnerka muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie przyjmowania przez mężczyznę rybawiryny i przez siedem miesięcy po zaprzestaniu jej stosowania. Należy omówić tę kwestię z lekarzem prowadzącym.



Możliwe, że boceprewir wydzielany jest z pokarmem kobiecym. Kobietom karmiącym piersią lekarz zaleci przerwanie karmienia lub odstawienie leku Victrelis w okresie karmienia piersią.

Przypomnienie: Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Victrelis prosimy przeczytać także punkt zatytułowany „Ciąża i karmienie piersią” w Ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania leku peginterferon alfa oraz rybawiryny.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Victrelis nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami ani obsługiwanie maszyn. Jednakże, leczenie skojarzone leku Victrelis w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną może powodować uczucie zmęczenia, osłabienie, zawroty głowy, zmiany ciśnienia krwi, dezorientację lub zaburzenia widzenia. W przypadku występowania tych objawów nie należy prowadzić pojazdów, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

### **Victrelis zawiera laktozę**

Lek Victrelis zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza o nietolerancji lub nietrawieniu niektórych cukrów, niedoborze laktazy typu Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiu glukozy-galaktozy, to przed zastosowaniem tego leku powinien skontaktować się z lekarzem.

## **3. Jak stosować lek Victrelis**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dawkowanie leku**

Zalecana dawka leku Victrelis wynosi 4 kapsułki trzy razy na dobę (w sumie 12 kapsułek na dobę). Kapsułki należy przyjmować rano, po południu i wieczorem z posiłkiem lub lekką przekąską. Przyjmowanie leku między posiłkami może znacznie obniżyć szanse skutecznego leczenia.

### **Jak stosować lek**

- Zerwać folię w celu wyjęcia kapsułki – nie wypychać kapsułki przez blister ponieważ w ten sposób można uszkodzić kapsułkę.
- Lek przyjmować doustnie.
- Lek należy przyjmować z posiłkiem lub lekką przekąską.
- Victrelis zawsze stosowany jest w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.
- Czas podawania tych leków będzie zależał od odpowiedzi pacjenta na leczenie i planu leczenia.

Przypomnienie: Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Victrelis prosimy przeczytać także punkt zatytułowany „Możliwe działania niepożądane” w Ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Victrelis**

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Victrelis należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast zgłosić do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego.

### **Pominięcie zastosowania leku Victrelis**

- W przypadku pominięcia dawki, jeśli do następnej dawki zostało ponad 2 godziny, należy przyjąć pominiętą dawkę z jedzeniem. Następnie przyjmować kapsułki o zwykłej porze.
- Jeśli jednak do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, należy pominąć pominiętą dawkę.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem.

### **Przerwanie stosowania leku Victrelis**

Nie należy przerywać stosowania leku Victrelis, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty ze względu na możliwość braku skuteczności leczenia.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W związku ze stosowaniem tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

**W razie wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku Victrelis i natychmiast skontaktować się z lekarzem – konieczne może być pilne leczenie:**

- trudności w oddychaniu lub przelykaniu, sapanie, pokrzywka, świąd, obrzęki wokół oczu, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła – są to objawy reakcji alergicznej.

#### **Inne działania niepożądane:**

**Bardzo często** (mogą występować u ponad 1 na 10 osób)

**Ogólne:** ból głowy; dreszcze; gorączka; mdłości (nudności); objawy grypopodobne; zawroty głowy, spadek energii; bezsenność; słaby apetyt, spadek masy ciała; duszności

**Jama ustna, nos lub gardło:** kaszel; suchość błon śluzowych w jamie ustnej; dziwny smak

**Skóra i włosy:** sucha skóra, swędzenie, wysypka; wypadanie lub przerzedzenie włosów

**Stawy i mięśnie:** nadmierne osłabienie; bolesne, opuchnięte stawy; bóle mięśni niezwiązane z wysiłkiem fizycznym

**Żołądek i jelita:** biegunka; wymioty

**Zaburzenia psychiczne:** uczucie lęku; uczucie głębokiego smutku lub poczucie braku własnej wartości (depresja); uczucie podrażnienia, napięcia i niepokoju

**Krew:** zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), spadek liczby czerwonych krwinek – objawy mogą obejmować uczucie zmęczenia, bóle głowy, duszności podczas wysiłku fizycznego; zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia), mała liczba białych krwinek – objawy mogą obejmować częstsze infekcje, w tym gorączkę, silne dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)

**Ogólne:** drżenie; omdlenia; trudności w oddychaniu; pragnienie; trudności w zasypianiu; pulsujący ból głowy; ogólnie złe samopoczucie; uczucie wirowania

**Oczy lub uszy:** suchość oczu; dzwonienie w uszach; zmiany widzenia

**Jama ustna, nos lub gardło:** ból w jamie ustnej, ból zębów; ból przy przelykaniu; krwawienie z nosa, zatkany nos; zmiany węchu; bolesne i wypukłe plamy w jamie ustnej; silne pragnienie połączone z suchością błon śluzowych w jamie ustnej lub suchą skórą; obrzęk tarczycy, szyi lub krtani; niedoczynność tarczycy; owrzodzenie lub obrzęk w jamie ustnej, uczucie pieczenia na języku; uczucie napięcia lub pełności w nosie, policzkach i za oczami – czasem z pulsującym bólem, gorączką lub zatkanym nosem (zapalenie zatok)

**Skóra i włosy:** opryszczka wargowa, mrowienie lub drętwienie skóry; zmniejszone czucie lub zmysł dotyku; wysypka skórna, plamista wysypka skórna, zaczerwienienie skóry; czerwona, wypukła wysypka skórna, czasem z pęcherzami wypełnionymi ropą; gorąca, tkliwa i zaczerwieniona skóra, czasem z gorączką i dreszczami; zwiększona potliwość; choroba skóry z grubymi plamami zaczerwienionej skóry – często ze srebrzystymi łuskami

**Stawy i mięśnie:** skurcze mięśni; uczucie zmęczenia, osłabienie mięśni, uczucie zimna; bóle pleców, bóle szyi, ból ramion lub nóg

**Żołądek i jelita:** ból brzucha i w górnej prawej części brzucha lub pleców; uczucie pieczenia w żołądku, rozstrój żołądka; uczucie wzdęcia, bekanie

**Odbytница:** wiatry (wzdęcia); hemoroidy; trudności z oddawaniem stolca (zaparcie)

**Układ moczowy:** częstsze niż zwykle oddawanie moczu

**Zaburzenia funkcji seksualnych:** spadek pożądania; trudności w uzyskaniu lub utrzymaniu erekcji

**Zaburzenia psychiczne:** zmiany nastroju, uczucie pobudzenia; utrata pamięci, trudności z koncentracją

**Klatka piersiowa:** trudności w oddychaniu; uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej; uczucie ciężaru na klatce piersiowej, łącznie z trudnością w oddychaniu lub sapaniem

**Serce lub układ krążenia:** szybkie lub nierówne tętno; wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi

**Krew:** spadek liczby płytek krwi – objawy mogą obejmować łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienie lub powstawanie siniaków; wysoki poziom cukru (glukozy) we krwi; wysoki poziom triglicerydów we krwi; wysoki poziom kwasu moczowego we krwi; współwystępowanie małej liczby płytek krwi, krwinek czerwonych oraz krwinek białych (pancytopenia); znaczny spadek liczby neutrofilów we krwi (agranulocytoza)

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)

**Ogólne:** uczucie oszołomienia, zapalenie stawów; zwiększona skłonność do krwawień; obrzęk węzłów chłonnych szyi, pachy lub krocza; silny piekący lub kłujący ból; nadwrażliwość na światło, dźwięk, odczuwanie oraz smak, cukrzyca

**Oczy lub uszy:** różowe oczy; ból oczu; głuchota; niedosłuch; obrzęk wokół powiek; zwiększone łzawienie; wyciekanie wydzieliny z uszu lub oczu; nieprawidłowe czucie wokół oczu, czerwona plama na białku oka; zażółcenie białkówki oczu lub skóry

**Jama ustna, nos lub gardło:** chrypka, suchość gardła lub w jamie ustnej; bolesne lub krwawiące dziąsła; nadwrażliwość zębów lub ból zębów; obrzęk języka, przebarwienie lub owrzodzenie języka; powstawanie pryszczki wokół języka; silny ból przy przełykaniu; ból w klatce piersiowej w pobliżu płuc; ból w klatce piersiowej nasilający się przy głębokim wdechu; niekontrolowane ślinienie; nadczynność tarczycy

**Skóra i włosy:** pokrzywka; otwarte owrzodzenie; nietolerancja na ciepło; wyraźne zaczerwienienie twarzy; bladość twarzy; żółta skóra; wysypka z powodu słońca; nieprawidłowe gojenie ran

**Stopy lub dłonie i nogi lub ramiona:** ból, drętwienie, mrowienie lub klucie; zakrzepy w żyłach; zimne ramiona lub nogi; bolesne zapalenie stawów, najczęściej stopy (dna moczanowa)

**Żołądek i jelita:** ból w podbrzuszu; zapalenie trzustki

**Układ moczowy:** bolesne oddawanie moczu; uczucie pieczenia lub trudności z oddawaniem moczu; kilkukrotne oddawanie moczu w nocy

**Odbyt lub odbytnica:** świąd odbytnicy; trudności w oddawaniu stolca lub przebarwienia stolca; częstsze oddawanie stolca; krwawienie z odbytnicy

**Zaburzenia funkcji seksualnych:** brak miesiączki; nasilone lub długotrwałe krwawienie menstruacyjne; krwawienie z macicy (tj. trwające dłużej niż 7 dni lub nadmierne krwawienie występujące w nieregularnych odstępach lub częściej niż zwykle, krwawienie występujące u kobiet po menopauzie co najmniej 6 miesięcy do 1 roku po ustaniu cykli menstruacyjnych)

**Zaburzenia psychiczne:** gniew; wroga postawa lub zachowanie; chęć zadania krzywdy innym; problemy z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, nieprawidłowe zachowanie; uczucie splątania; myśli samobójcze; nagły silny lęk lub niepokój; uczucie bycia prześladowanym; trudności z rozwiązywaniem problemów

**Mięśnie:** ból kości; miejscowy lub rozprzestrzeniony ból

**Klatka piersiowa:** zapalenie płuc

**Serce lub układ krążenia:** nieprawidłowe lub przyspieszone tętno; choroba serca spowodowana zmniejszonym przepływem krwi w sercu

**Krew:** niskie stężenie potasu we krwi; wysoki poziom wapnia we krwi

**Rzadko** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1000 osób)

**Ogólne:** problemy z oddychaniem i przełykaniem; guz tarczycy; zakażenie krwi; obrzęk lub grudki w narządach ciała; choroba, która może prowadzić do rosnącego paraliżu mięśni; choroba mózgu objawy mogą obejmować ból głowy i gorączkę, paraliż części ciała, sztywność karku lub nadwrażliwość na światło

**Oczy lub uszy:** ból uszu

**Skóra i włosy:** zaczerwienienie skóry, skórne infekcje bakteryjne

**Żołądek i jelita:** problemy z trawieniem; wymiotowanie krwią; wymioty, biegunka oraz silne bóle w prawym podżebrzu

**Zaburzenie funkcji seksualnych:** spadek ilości nasienia

**Zaburzenia psychiczne:** zmiany nastroju; uczucie, jakby życie rozpadało się na kawałki; omamy wzrokowe, czuciowe lub słuchowe (omamy); myśli samobójcze, próby samobójcze; uczucie wielkiego szczęścia (mania), a następnie uczucie głębokiego smutku lub poczucie braku własnej wartości

**Klatka piersiowa:** duszności podczas leżenia; ciężkie infekcje płucne, np. zapalenie płuc; ostry ból w klatce piersiowej, nasilający się podczas oddychania; ból za mostkiem, rozprzestrzeniający się na szyję i ramiona

**Serce lub układ krążenia:** atak serca; bezdech; zakrzepy krwi w nogach lub ramionach; zmniejszony dopływ krwi do niektórych części mózgu (np. zawroty głowy, podwójne widzenie lub obustronne osłabienie ciała)

**Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

**Skóra i włosy:** ciężka postać wysypki, której może towarzyszyć gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk twarzy lub węzłów chłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych (rodzaj krwinek białych), zmiany czynności wątroby, nerek lub płuc (reakcja zwana osutką polekową z objawami układowymi, tj. zespołem DRESS); ciężka reakcja skórna, obejmująca tworzenie się zmian pęcherzowych na skórze lub łuszczenie się skóry (reakcja nazywana zespołem Stevensa-Johnsona)

**Nerki:** zaburzenia czynności nerek (zazwyczaj przemijające po zakończeniu leczenia)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Victrelis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i folii blistra po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

### Przechowywanie w aptece

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

### Przechowywanie przez pacjenta

- Przechowywać w lodówce (2°C–8°C) do czasu upływu terminu ważności.

LUB

- Przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C nie dłużej niż przez 3 miesiące do czasu upływu terminu ważności. Po upływie tego terminu lek należy usunąć.

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Victrelis**

- Substancją czynną leku jest boceprewir. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg boceprewiru.

- Pozostałe składniki to: sodu laurylosiarczan, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, skrobia preżelowana, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelatyna i szelak.

### **Jak wygląda lek Victrelis i co zawiera opakowanie**

Kapsułki twarde posiadają żółtobrązowe wieczko z nadrukowanym logo „MSD” w kolorze czerwonym oraz białawy korpus z symbolem „314” w kolorze czerwonym.

Blistry ze zrywalną folią zawierające 12 kapsułek twardych (blister zawiera 3 komory po 4 kapsułki).

Wielkości opakowań: karton zawierający 84 kapsułki twarde oraz opakowanie zbiorcze zawierające 336 kapsułek twardych (4 kartoniki po 84 kapsułki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire  
EN11 9BU  
Wielka Brytania

#### **Wytwórca**

S-P Labo NV  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.