

**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.

Substancje pomocnicze: 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 doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

Maksymalna dawka dobowo 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	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	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>
Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się	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 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru kwasu rybonukleinowego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV RNA) wynoszący co najmniej 100 j.m./ml, należy w 12. tygodniu 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 analizy 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 wcześniej leczonych pacjentów, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

### 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 na schemat dwulekowy (patrz punkty 4.8 i 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 niepożądej, 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.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *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 produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Badania kliniczne produktu leczniczego Victrelis 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 pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a pacjentami młodszymi (patrz punkt 5.2).

### 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**

Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest przeciwwskazany:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- 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 osoczowe są związane z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, buprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej 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 produktu leczniczego Victrelis 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). Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 4. i 8. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi, a następnie - 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).

Informacje dotyczące zmniejszania dawki i (lub) przerwania leczenia lub odstawienia rybawiryny, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

### Neutropenia

Włączenie produktu leczniczego Victrelis 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 produkt leczniczy Victrelis niż u osób z grupy kontrolnej. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy u pacjenta oznaczyć liczbę neutrofilów i regularnie powtarzać to badanie w trakcie terapii. 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: Victrelis, peginterferon alfa-2b i rybawiryna, leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis 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.

#### 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).

#### Stosowanie u osób wcześniej niereagujących na leczenie

Wyniki retrospektywnej analizy oceniającej wpływ zmiany schematu leczenia podejmowanej na podstawie porównania odpowiedzi wirusologicznej po 4 tygodniach leczenia (z zastosowaniem peginterferonu alfa/rybawiryny w tym czasie) i przed rozpoczęciem leczenia wykazują, że u osób niereagujących na leczenie dołączenie produktu leczniczego Victrelis do schematu leczenia dwulekowego może przynieść pewne korzyści. Wspomniana analiza retrospektywna nie pozwala jednak na rzetelny ilościowy opis tych zależności. Ponadto nie ustalono jeszcze zasad optymalnego postępowania w przypadku osób niereagujących na leczenie. W przyszłości leczenie takich pacjentów może wymagać stosowania kombinacji leków antywirusowych.

#### 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.

#### Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV

Nie określono 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 z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz HCV. Aktualnie trwają badania kliniczne, w których uczestniczą pacjenci stosujący skojarzoną terapię antyretrowirusową (w tym leczenie skojarzone z inhibitorami proteazy HIV), które dostarczą danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów, a także umożliwią określenie istotności klinicznej interakcji farmakokinetycznych boceprewiru z lekami antyretrowirusowymi. Dane dotyczące interakcji lekowych z lekami antyretrowirusowymi u osób zdrowych 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.

#### 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.

#### 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.

Pacjenci, 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).

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

Victrelis 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.

#### 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).

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

Victrelis jest silnym inhibitorem CYP3A4/5. W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis 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). Victrelis nie hamuje ani nie indukuje aktywności innych enzymów układu CYP450.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* boceprewir jest substratem P-gp oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Inhibitory tych transporterów mogą spowodować podwyższenie stężenia boceprewiru; nie są znane konsekwencje kliniczne tych interakcji.

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

Victrelis, 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, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej 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 Victrelis można stosować jednocześnie z inhibitorami AKR.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis oraz ryfampicyny lub leków przeciwdrgawkowych (takich jak fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) może istotnie obniżyć ekspozycję osocza na Victrelis. Nie ma danych dotyczących tych interakcji, w związku z czym nie zaleca się stosowania 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.

Tabela 2  
Dane o interakcjach farmakokinetycznych

<b>Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych</b>	<b>Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)</b>	<b>Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania</b>
<i>PRZECIWKAZAŻNE</i>		
Przeciwwgrzybicze		
<b>Ketokonazol</b> (ketokonazol 400 mg dwa razy na dobę + Victrelis 400 mg w pojedynczej dawce)  Itrakonazol, posokonazol, worykonazol	boceprewir AUC ↑ 131% boceprewir C <sub>max</sub> ↑ 41% boceprewir C <sub>min</sub> N/A  Nie badano	Należy zachować ostrożność w przypadku podawania boceprewiru jednocześnie z ketokonazolem lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (itakonazolem, posakonazolem, worykonazolem).
Przeciwwretrowirusowe		
<i>Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
<b>Tenofowir</b> (tenofowir 300 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 8% <sup>**</sup> 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 (NNRTI)</i>		
<b>Efawirenz</b> (efawirenz 600 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 19% <sup>**</sup> boceprewir C <sub>max</sub> ↔ 8% boceprewir C <sub>min</sub> ↓ 44%  efawirenz AUC ↔ 20% efawirenz C <sub>max</sub> ↔ 11%	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.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<i>Inhibitor proteazy HIV</i>		
<b>Atazanawir/Rytonawir</b> (atazanawir 300 mg / rytonawir 100 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 5% boceprewir C <sub>max</sub> ↔ 7% boceprewir C <sub>min</sub> ↔ 18%  atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C <sub>max</sub> ↓ 25% atazanawir C <sub>min</sub> ↓ 49%  rytonawir AUC ↓ 36% rytonawir C <sub>max</sub> ↓ 27% rytonawir C <sub>min</sub> ↓ 45%	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 podejrzewanej oporności na dany schemat leczenia zakażenia wirusem HIV. Konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.
<b>Darunawir/Rytonawir</b> (darunawir 600 mg / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 25% boceprewir C <sub>min</sub> ↓ 35%  darunawir AUC ↓ 44% darunawir C <sub>max</sub> ↓ 36% darunawir C <sub>min</sub> ↓ 59%  rytonawir AUC ↓ 27% rytonawir C <sub>max</sub> ↔ 13% rytonawir C <sub>min</sub> ↓ 45%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.
<b>Lopynawir/Rytonawir</b> (lopynawir 400 mg / rytonawir 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis 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.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<b>Rytonawir</b> (rytonawir 100 mg na dobę + Victrelis 400 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 19% boceprewir C <sub>max</sub> ↓ 27% boceprewir C <sub>min</sub> ↔ 4%	W przypadku podawania boceprewiru tylko z rytonawirem, stężenie boceprewiru ulega zmniejszeniu.
<i>Inhibitory integrazy</i>		
<b>Raltegrawir</b>	Nie badano	Na podstawie danych teoretycznych można przypuszczać, że skojarzenie boceprewiru z raltegrawirem nie powinno spowodować żadnych istotnych klinicznie interakcji. Jednakże, do czasu uzyskania dodatkowych danych zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania tego połączenia leków.
<i>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</i>		
<b>Drospirenon/etynyloestradiał:</b> (drospirenon 3 mg na dobę + etynyloestradiał 0,02 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 57%  etynyloestradiał AUC ↓ 24% etynyloestradiał C <sub>max</sub> ↔  (drospirenon – hamowanie CYP3A4/5)	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.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<i>LEKI USPOKAJAJĄCE</i>		
<p><b>Midazolam</b> (podanie doustne) (4 mg pojedyncza dawka doustna + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)</p> <p><b>Triazolam</b> (podanie doustne)</p>	<p>midazolam AUC ↑ 430% midazolam C<sub>max</sub> ↑ 177% (hamowanie CYP3A4/5)</p> <p>Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A4/5)</p>	<p>Skojarzone podawanie midazolamu i triazolamu w postaci doustnej z produktem leczniczym Victrelis jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p><b>Alprazolam, midazolam, triazolam</b> (podanie dożylnie)</p>	<p>Interakcji nie badano  (hamowanie CYP3A4/5)</p>	<p>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 benzodiazepin.</p>
<p><i>Leki immunosupresyjne</i></p>	<p>Nie badano</p>	<p>Zaleca się monitorowanie terapii w przypadku stosowania produktu leczniczego Victrelis z substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym (np. takrolimusem, cyklosporyną). U poszczególnych pacjentów może być konieczne dodatkowe dostosowanie dawki leku immunosupresyjnego w momencie rozpoczęcia lub zakończenia stosowania produktu leczniczego Victrelis, aby zapewnić skuteczne klinicznie stężenie leku we krwi.</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<i>Statyny</i> (np. symwastatyna i atorwastatyna)	Nie badano	Zaleca się monitorowanie terapii w przypadku stosowania produktu leczniczego Victrelis z symwastatyną lub atorwastatyną, substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym. U poszczególnych pacjentów może być konieczne dodatkowe dostosowanie dawki statyny w momencie rozpoczęcia lub zakończenia stosowania produktu leczniczego Victrelis, aby zapewnić skuteczne klinicznie stężenie leku we krwi.
<i>Metadon</i>	Nie badano	Zaleca się monitorowanie terapii w przypadku stosowania produktu leczniczego Victrelis z substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym. U poszczególnych pacjentów może być konieczne dodatkowe dostosowanie dawki metadonu w momencie rozpoczęcia lub zakończenia stosowania produktu leczniczego Victrelis, żeby zapewnić skuteczne klinicznie stężenie leku we krwi.
<p>* Interakcje produktu leczniczego Victrelis z innymi produktami leczniczymi (zmiana średniego szacowanego współczynnika produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z jednocześnie podawanym lekiem/produkt leczniczy Victrelis w monoterapii): ↓ oznacza zmniejszenie średniego szacowanego współczynnika o &gt; 20%; ↑ oznacza zwiększenie średniego szacowanego współczynnika o &gt; 25%; brak działania (↔) oznacza zmniejszenie średniego szacowanego współczynnika o ≤ 20% lub zwiększenie średniego szacowanego współczynnika o ≤ 25%.</p> <p>** 0-8 godzin</p>		

#### 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.

W trakcie kuracji kobiety oraz ich partnerzy muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. 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/toksikologiczne 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**

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 z dwóch badań klinicznych u wcześniej nieleczonych pacjentów oraz jednego badania klinicznego u 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 występowała częściej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę.

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  $< 1/1000$ ).

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 nędogłówny*, 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*
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:	Labilność 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, błądność, 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
<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
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często:	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często:	Brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, krwawienie maciczne
Rzadko:	Aspermia
<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

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działania niepożądane
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często:	Szmer sercowy, przyspieszone tętno
<p>* W tym działania niepożądane, które mogą być ciężkie według oceny badacza u pacjentów w badaniu klinicznym.</p> <p>† Ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest przepisywany łącznie z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny.</p> <p>‡ Nie uwzględniono reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest podawany doustnie.</p>	

#### 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, wynosił 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: peginterferon alfa-2b i rybawiryna, wiązało się z częstszym występowaniem wzrostu stężenia kwasu moczowego, triglicerydów i cholesterolu całkowitego w porównaniu z leczeniem w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna.

## 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  $IC_{50}$  oraz  $IC_{90}$  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  $IC_{90}$  przez 72 godziny prowadziło do spadku w namnożeniu RNA o 1 punkt w skali logarytmicznej. Długotrwała ekspozycja prowadziła do spadku poziomu RNA o 2 punkty w skali logarytmicznej w 15 dni. W replikonie genotypu 1a wartości  $IC_{50}$  i  $IC_{90}$  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

Oporność na boceprewir charakteryzowano w testach biochemicznych i replikacji. W testach replikacji siła działania boceprewiru ulegała zmniejszeniu (2-16 krotnie) przez następujące warianty podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność (resistant-associated amino acid variants, RAV): V36M, T54A, R155K, A156S oraz V170A. Utratę siły działania (> 50-krotną) obserwowano w przypadku wariantu podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność: A156T. Należy zwrócić uwagę, że replikony posiadające podmianę aminokwasową A156T są mniej użyteczne niż replikony posiadające inne warianty podmian aminokwasowych. Podobne wyniki uzyskano w badaniach enzymatycznych NS3 *in vitro* dotyczących boceprewiru, w których stwierdzono osłabienie siły działania (2 do 17-krotne) przez RAV: V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S i V170A. Obserwowano > 50-krotną utratę siły działania związaną z wariantem A156T. Krotność zwiększenia oporności w przypadku podwójnych RAV była w przybliżeniu równa sumie oporności indywidualnych RAV.

W metaanalizie danych pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, przyjmujących peginterferon alfa-2b oraz rybawiryne przez cztery tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryne w dwóch badaniach klinicznych III fazy, RAV po rozpoczęciu leczenia stwierdzono u 15% wszystkich pacjentów. Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy

Victrelis, 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 produktem leczniczym Victrelis odpowiedź na interferon (definiowana jako spadek wirerii 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 wiramia zmniejszyła się o  $< 1 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia (słaba odpowiedź na interferon).

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej 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 68% pacjentów ze zmniejszeniem wirerii o  $< 1 \log_{10}$  w 4. tygodniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia RAV wykryto u 7% pacjentów (stosując metodę sekwencjonowania populacji). Występowanie RAV przed rozpoczęciem leczenia ogólnie nie wpływało w wyraźny sposób na odpowiedź na leczenie schematem: Victrelis + 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 produktu leczniczego Victrelis u osób z wariantami V36M, T54A, 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 produktem leczniczym Victrelis. Obecność wyjściowych RAV nie wydawała się mieć znacznego związku z odpowiedzią na leczenie u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną.

W analizie danych z trwającego, długotrwałego badania obserwacyjnego pacjentów uczestniczących w badaniach fazy III, którzy nie osiągnęli SVR, oceniano czas utrzymywania się RAV. W okresie 6-14 miesięcy po leczeniu u większości pacjentów (68%–94%) RAV były niewykrywalne metodą sekwencjonowania w populacji.

### Skuteczność

Skuteczność produktu leczniczego Victrelis w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (genotyp 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, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym z 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$  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 (genotyp 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 + 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 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 rozpoczynali 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 wynosił 48 tygodni.
- Peginterferon alfa-2b + rybawiryna przez cztery tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę + peginterferon alfa-2b + rybawiryna 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 rybawiryny znacząco zwiększało odsetki SVR w porównaniu do pacjentów przyjmujących wyłącznie peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę w połączonej kohorcie (63% do 66% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Victrelis w porównaniu do 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 67% do 68% w grupie otrzymującej leczenie zawierające produkt leczniczy Victrelis w porównaniu do 40% w grupie kontrolnej PR48.

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)

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

Kohorty badane	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
<p>* Pełna analizowana grupa (FAS, ang. <i>Full Analysis Set</i>) składała się ze wszystkich randomizowanych pacjentów (n=1097), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek 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.</p> <p>† 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.</p> <p>‡ SVR: ostatnia dostępna wartość w okresie podczas i po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji. W przypadku braku takiej wartości, przyjmowano wartość z 12. tygodnia obserwacji. Odsetki SVR24 (SVR z podejściem "brakujący=niepowodzenie") były niemal identyczne. Wszyscy pacjenci: 37% grupa kontrolna; 62% Victrelis RGT, 65% Victrelis-PR48.</p> <p>§ Liczba pacjentów z marskością wątroby jest ograniczona (n=40).</p>			

Odpowiedź na interferon (definiowana jako zmniejszenie wirēmii  $\geq 1 \log_{10}$  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 wirēmii  $< 1 \log_{10}$  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.

**Tabela 5**

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

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Estymacja punktowa różnicy (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
<b>Pacjenci wcześniej 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 trójlekowej u pacjentów wcześniej nieleczonych i (lub) późno reagujących na leczenie do 32 tygodni (w porównaniu do terapii trójlekowej ocenianej w badaniach, która była prowadzona przez 28 tygodni).

#### Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Badanie RESPOND-2 (P05101) było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, 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 rybawiryiny (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 pacjenci nieodpowiadający na leczenie) oraz według podtypu 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.
  - 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>2</sup> HCV RNA w osoczu w 24. tygodniu obserwacji.

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

Dodanie produktu leczniczego Victrelis do leczenia peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną zniżyło 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 któregoś z badanych leków (pełna analizowana grupa) oraz skracало czas leczenia do 36 tygodni w przypadku wielu niepowodzeń wcześniejszego leczenia (patrz Tabela 6). 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 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 6). Odpowiedź w 4. tygodniu leczenia była silniejszym prognostykiem SVR w porównaniu do odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz umożliwiała określenie odpowiedzi pacjenta na interferon.

**Tabela 6**  
**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 nieodpowiada- jący na wcześniejsze leczenie<sup>***</sup></b>	SVR <sup>††</sup> % (n/N) 95% CI	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT %, (n/N) 95% CI	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N) 95% CI	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	<b>Pacjenci z nawrotem w poprzednim leczeniu<sup>†</sup></b>	SVR <sup>††</sup> % (n/N) 95% CI	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT %, (n/N) 95% CI	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N) 95% CI	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) 95% CI	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N) 95% CI	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N) 95% CI	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	<b>Zmniejszenie</b>		73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		SVR <sup>††</sup> %			

		(n/N) 95% CI			
	<b><math>o \geq 1 \log_{10}</math></b>	EOT %, (n/N) 95% CI	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Nawrót <sup>**</sup> % (n/N) 95% CI	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 nieodpowiadający 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.

† 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.

‡‡Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR): ostatnia dostępna wartość w okresie podczas i po zakończeniu 24. tygodnia obserwacji. W przypadku braku takiej wartości, przyjmowano wartość z 12. tygodnia obserwacji. Odsetki SVR24 (SVR z podejściem „brakujący=niepowodzenie”) 17/80 [21,3%] PR48, 94/162 [58,0] Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] Victrelis-PR48.

§ Liczba pacjentów z marskością wątroby jest ograniczona (n=39).

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

W tabeli 7 przedstawiono dane dotyczące trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podziale na podgrupy u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wykazujących wczesną (HCV RNA niewykrywalne w 8 TL) lub późną (HCV RNA wykrywalne w 8 TL lecz niewykrywalne w 24 TL) odpowiedź na leczenie i leczonych w podobny sposób do 36 TL.

Tabela 7

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

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Estymacja punktowa różnicy (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
<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.).

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 tylko 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 8  
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)

\*Prosimy przeczytać 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.

### Dzieci i młodzież

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

## **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 po większych dawkach. Kumulacja produktu leczniczego jest minimalna, a stan nasycenia osiągany 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 była badana.

### 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.

### Biotransformacja

Badania *in vitro* wskazują, że boceprewir jest metabolizowany głównie poprzez szlak, w którym pośredniczy aldoaketoreduktaza (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.

### Wydalenie

Boceprewir jest wydalany ze średnim okresem półtrwania osocznego ( $t_{1/2}$ ) 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 znamienych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych i nie zaleca się dostosowania dawki. Produkt leczniczy Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany u pacjentów z marskością wątroby, Child-Pugh > 6 (grupa B oraz C) (patrz punkt 4.3).

### *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 także w teście mutagenności u 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 obserwowano 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 obserwowano 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 u nich 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 są 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 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. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

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

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

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

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

### • KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

### • WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 służby zdrowia 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.

### • INNE WARUNKI

#### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 2.4 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Zobowiązanie do podjęcia odpowiednich środków w okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Podmiot odpowiedzialny powinien w ustalonym terminie podjąć następujące środki:

Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badania P06086 w celu dodatkowego potwierdzenia wpływu leczenia niedokrwistości na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem leczniczym Victrelis. Wyniki badania P06086 zostaną przedłożone do kwietnia 2012 r.

Podmiot odpowiedzialny powinien dodatkowo uzasadnić stopień wartości dodanej w przypadku zastosowania produktu leczniczego Victrelis w zależności od prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) jedynie po terapii dwulekowej na podstawie czynników prognostycznych odpowiedzi na interferon (IL28b). Podmiot odpowiedzialny dostarczy wyniki badania dotyczące tej kwestii do maja 2014 r. według uzgodnionego protokołu.

**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

Vitreliis 200 mg kapsułki twarde  
boceprewir

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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(I) 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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 blistrze 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. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Victrelis

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Karton wewnętrzny bez „Blue Box”**

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

Victrelis 200 mg kapsułki twarde  
boceprewir

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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(I) PODANIA**



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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/704/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Vitreliis

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Victrelis 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 DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Victrelis 200 mg kapsułki twarde boceprewir

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### 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. 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 boceprewir, 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 w wieku 18 lat i starszych (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”.

### Jak działa lek Victrelis

Lek Victrelis działa poprzez obniżenie ilości HCV 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** (nadwrażliwość) na boceprewir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Victrelis (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**
- jeśli u pacjenta występuje poważny problem związany z **wątrobą** (inny niż zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C)
- jeśli u pacjenta występuje „autoimmunologiczne zapalenie wątroby”
- jeśli pacjent przyjmuje beprydyl, pimozyd, midazolam w postaci doustnej, triazolam w postaci doustnej, pochodne sporyszu (takie jak dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina lub metyloergonowina), lumefantryna, halofantryna 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 Ulotce dla pacjenta peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Victrelis**

Przed zastosowaniem leku należy skonsultować się 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 inny problem z **wątrobą** poza zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C
- jeśli wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem i pacjenta uznano za osobę niedostatecznie odpowiadającą na leczenie
- 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 biorcy, 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.

### **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.

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz leków ziołowych.

W szczególności nie należy stosować leku Victrelis w przypadku przyjmowania któregokolwiek z następujących leków:

- beprydyl – stosowany w problemach z sercem
- pimozyd – stosowany w problemach ze zdrowiem psychicznym
- midazolam lub triazolam w postaci doustnej – lek uspokajający podawany doustnie
- pochodne sporyszu, takie jak dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina lub metyloergonowina – stosowane z powodu migreny i kłasterowych bólów głowy
- lumefantryna i halofantryna – leki przeciwmalaryczne
- inhibitory kinazy tyrozynowej – stosowane jako leki przeciwnowotworowe

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

Należy również poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu następujących leków:

- środki antykoncepcyjne (zawierające drospirenon)
- leki indukujące CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)
- leki przeciwartmyczne – amiodaron, chinidyna
- lek przeciwdrobnoustrojowy – pentamidyna
- niektóre leki neuroleptyczne
- leki przeciwgrzybicze – ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol
- nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy – efawirenz
- inhibitory proteaz HIV – atazanawir, darunawir, lopynawir, rytonawir
- inhibitor integrazy – raltegrawir
- leki uspokajające podawane dożylnie – benzodiazepiny (np. alprazolam, midazolam, triazolam)
- leki immunosupresyjne – takrolimus, cyklosporyna
- statyny – symwastatyna lub atorwastatyna
- metadon

### **Ciąża i karmienie piersią**

Ze względu na to, że lek Victrelis stosowany jest łącznie z rybawiryną, należy unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Pacjentki i ich partnerzy muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania boceprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Możliwe, że boceprewir wydzielany jest do pokarmu kobiecego. 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.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Victrelis**

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**

Victrelis należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Dawkowanie leku**

Zazwyczaj stosowana 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.

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.
- Jednakże, jeśli do 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 leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, lek Victrelis 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, sapanie lub pokrzywka – są to objawy reakcji alergicznej.

### **Inne działania niepożądane:**

**Bardzo często** (występują u ponad 1 na 10 osób)

**Ogólne:** ból głowy; dreszcze; gorączka; nudności; objawy grypopodobne; zawroty głowy; 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:** spadek liczby czerwonych krwinek – objawy mogą obejmować uczucie zmęczenia, bóle głowy, duszności podczas wysiłku fizycznego; mała liczba białych krwinek – objawy mogą obejmować częstsze infekcje, w tym gorączkę, silne dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej

**Często** (występują u mniej niż 1 na 10 osób)

**Ogólne:** drżenie; omdlenia; trudności w oddychaniu, brak energii; 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 przełykaniu; krwawienie z nosa, zatkały 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; 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 zatkałym 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; 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

**Niezbyt często** (występują u mniej niż 1 na 100 osób)

- Ogólne:** omdlenia; 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
- 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
- Jama ustna, nos lub gardło:** chrypka, suchość gardła lub w jamie ustnej; bolesne lub krwawiące dziąsła; nadwrażliwość zębów lub ból zębów; obrzęk, przebarwienie lub owrzodzenie języka; powstawanie pryszczycy wokół języka; silny ból przy przełykaniu; ból w klatce piersiowej w pobliżu płuc; ból w klatce piersiowej nasilający się przy głębokim wdechu; niekontrolowane ślinienie, zażółcenie białkówki oczu lub skóry
- Skóra i włosy:** pokrzywka; zwiększona potliwość; otwarte owrzodzenie; nietolerancja na ciepło; wyraźne zaczerwienienie twarzy; bledność twarzy; żółta skóra; wysypka z powodu słońca; nieprawidłowe gojenie ran
- Stopy lub dłonie i nogi lub ramiona:** ból, drętwienie, mrowienie lub kłucie; zakrzepy w żyłach; zimne ramiona lub nogi
- 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; hemoroidy lub krwawienie z odbytnicy

**Zaburzenia funkcji seksualnych:** brak miesiączki; nasilone lub długotrwałe krwawienie menstruacyjne; krwawienie z macicy

**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:** wysokie stężenie potasu we krwi

**Rzadko** (występują u mniej 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; słabe lub niewyraźne widzenie

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

**Żołądek i jelita:** problemy z trawieniem; wymiotowanie krwią; biegunka, skurcze lub ciężki ból brzucha

**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

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VICTRELIS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Victrelis po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po symbolu EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego 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 co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Victrelis

- Substancją czynną leku jest boceprewir. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg boceprewiru.
- Ponadto lek zawiera sodu laurylosiarczan, celulozę mikrokrystaliczną, laktozę jednowodną, kroskarmelozę sodową, skrobię preżelowaną, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelatynę 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 38693 (+32 (0)2 7766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38693 (+32 (0)2 7766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: +357 22866700  
malta\_info@merck.com

### Danmark

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

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: +31 (0) 800 9999000  
(+31 (0) 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
cora.greece.gragcm@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

**Ireland**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
ISmail@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
doccen@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 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@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: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna  
zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
msd\_sk@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 and Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**Data zatwierdzenia ulotki:** {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.