

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Victrelis 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje boceprevirum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolka má žlutavě-hnědé neprůsvitné víčko s červeným inkoustem vytištěným logem „MSD“ a bělavé neprůsvitné tělo s červeným inkoustem vytištěným kódem „314“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Victrelis je indikován k léčbě infekce chronickou hepatitidou C (CHC) genotypu 1 v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater, kteří nebyli dříve léčeni, nebo u kterých selhala předchozí léčba (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Victrelis musí být zahájována a dále sledována lékařem, který má s léčbou chronické hepatitidy C zkušenosti.

Dávkování

Přípravek Victrelis musí být podáván v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem. Před zahájením léčby přípravkem Victrelis je nutné nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa a ribavirin (PR).

Doporučená dávka přípravku Victrelis je 800 mg podávána perorálně třikrát denně (3xd) s jídlem (hlavní jídlo nebo lehká svačina). Maximální denní dávka přípravku Victrelis je 2 400 mg. Podání bez jídla může být spojeno se ztrátou účinnosti kvůli suboptimální expozici.

Pacienti bez cirhózy, kteří nebyli dříve léčeni nebo u kterých selhala předchozí léčba

Následující doporučení dávkování se liší u některých podskupin od dávkování v klinických hodnoceních fáze 3 (viz bod 5.1).

Tabulka 1

Délka léčby s použitím postupů léčby podle odpovědi (Response-Guided Therapy, RGT) u pacientů bez cirhózy, kteří nebyli dříve léčeni nebo u kterých selhala předchozí léčba interferonem a ribavirinem

	HODNOCENÍ* (Výsledek HCV-RNA [†])		ČINNOST
	Léčebný týden 8 (TW 8)	Léčebný týden 24 (TW 24)	
Dříve neléčení pacienti	Nedetekovatelné	Nedetekovatelné	<i>Délka léčby = 28 týdnů</i> 1. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin po dobu 4 týdnů a pak 2. pokračujte režimem tří léků (peginterferon alfa a ribavirin [PR] + Victrelis) a ukončete léčbu během léčebného týdne 28 (Treatment Week 28, TW 28).
	Detekovatelné	Nedetekovatelné	<i>Délka léčby = 48 týdnů[‡]</i> 1. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin po dobu 4 týdnů a pak 2. pokračujte režimem tří léků (PR+Victrelis) a ukončete léčbu během TW 36 a pak 3. podávejte peginterferon alfa a ribavirin a ukončete léčbu během TW 48
Pacienti, u kterých selhala předchozí léčba	Nedetekovatelné	Nedetekovatelné	<i>Délka léčby = 48 týdnů</i> 1. Podávejte peginterferon alfa a ribavirin po dobu 4 týdnů a pak 2. pokračujte režimem tří léků (PR+Victrelis) a ukončete léčbu během TW 36 a pak
	Detekovatelné	Nedetekovatelné	3. podávejte peginterferon alfa a ribavirin a ukončete léčbu během TW 48.
*Pravidla ukončení Pokud má pacient v TW 8 hladiny ribonukleové kyseliny viru hepatitidy C (HCV-RNA) vyšší nebo rovné 1 000 IU/ml; režim tří léků ukončete. Pokud má pacient v TW 12 hladiny HCV-RNA vyšší nebo rovné 100 IU/ml; režim tří léků ukončete. Pokud má pacient v TW 24 potvrzenou, detekovatelnou HCV-RNA; režim tří léků ukončete. [†] V klinických hodnoceních byla HCV-RNA v plazmě měřena metodou Roche COBAS Taqman 2.0 s limitem pro detekci 9,3 IU/ml a limitem pro kvantifikaci 25 IU/ml. [‡] Tento režim byl testován pouze u subjektů, u kterých selhala předchozí léčba, a u kterých byla pozdní odpověď (viz bod 5.1).			

Všichni pacienti s cirhózou a non-respondenti

- Doporučená délka léčby je 48 týdnů: 4 týdny léčby dvojkombinací peginterferon alfa + ribavirin + 44 týdnů léčby trojkombinací peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis. (Více informací naleznete v Tabulce 1, „Pravidla ukončení“ pro všechny pacienty.)
 - o Délka trvání léčby trojkombinací po prvních 4 týdnech léčby dvojkombinací nemá být kratší než 32 týdnů. Pokud pacient léčbu netoleruje, musí se vzhledem k vyššímu riziku výskytu nežádoucích účinků při užívání přípravku Victrelis (zejména anemie) zvážit pokračování v léčbě dvojkombinací po 12 týdnů místo finální 12týdenní léčby trojkombinací (viz body 4.8 a 5.1). Ohledně dalších informací o používání přípravku Victrelis u pacientů s pokročilou chorobou jater viz bod 4.4.

Pacienti špatně reagující na interferon

U pacientů špatně reagujících na interferon (definováno jako pokles HCV-RNA o $< 1\text{-log}_{10}$ ve 4. léčebném týdnu) má být, případ od případu, zváženo použití léčby trojkombinací, jelikož pravděpodobnost dosažení trvalé virologické odpovědi (SVR) s léčbou trojkombinací je u těchto pacientů nižší (viz bod 5.1).

Vynechání dávky

Jestliže pacient vynechá dávku a do další dávky zbývá méně než 2 hodiny, je nutno zapomenutou dávku vynechat.

Jestliže pacient vynechá dávku a do další dávky zbývá 2 a více hodin, pacient musí užít vynechanou dávku s jídlem a vrátit se k normálnímu dávkovacímu režimu.

Snížení dávky

Snížení dávky přípravku Victrelis se nedoporučuje.

Jestliže se u pacienta objeví závažný nežádoucí účinek, který potenciálně souvisí s peginterferonem alfa a/nebo ribavirinem, dávka peginterferonu alfa a/nebo ribavirinu se musí snížit. Doplnkové informace o tom, jak snížit dávku a/nebo přerušit použití peginterferonu alfa a/nebo ribavirinu naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa a ribavirin. Přípravek Victrelis se nesmí podávat bez peginterferonu alfa a ribavirinu.

Pravidla ukončení

Ukončení léčby se doporučuje u všech pacientů s 1) hodnotami HCV-RNA v TW 8 vyššími nebo rovnými 1 000 IU/ml; nebo 2) hodnotami HCV-RNA v TW 12 vyššími nebo rovnými 100 IU/ml; nebo 3) potvrzenou, detekovatelnou HCV-RNA v TW 24.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie přípravku Victrelis nezahrnovaly dostatečné množství subjektů ve věku 65 let a více ke stanovení, zda reagují jinak, než mladší subjekty. Další klinické zkušenosti neidentifikovaly rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími pacienty (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce ledvin není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis. Boceprevir nebyl hodnocen u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (viz bod 5.2). Ohledně dalších informací o používání přípravku Victrelis u pacientů s pokročilou chorobou jater viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis u dětí mladších 18 let věku nebyly zatím stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K získání tvrdých tobolek je nutno odloupnout folii z blistru. Přípravek Victrelis se užívá perorálně s jídlem (hlavním jídlem nebo lehkou svačinou).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.
- Pacienti s autoimunitní hepatitidou.
- Pacienti, kterým jsou současně podávány látky, které jsou velmi závislé na eliminaci zprostředkované CYP3A4/5 a jejichž vyšší plazmatické koncentrace souvisí se závažnými a/nebo život ohrožujícími stavy, jako je například perorálně podávaný midazolam a triazolam, bepridil, pimoqid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, inhibitory tyrosinkinázy, simvastatin, lovastatin, kvetiapin, alfuzosin, silodosin a námelové alkaloidy (dihydroergokristin, ergometrin, ergotamin, methylelrgometrin) (viz bod 4.5).
- Těhotenství (viz bod 4.6).

Doplňkové informace o peginterferonu alfa a ribavirinu naleznete v jejich souhrnu údajů o přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anemie

Nástup anemie byl hlášen při léčbě peginterferonem alfa a ribavirinem během TW 4. Přidání bocepreviru k peginterferonu alfa a ribavirinu je spojeno s dalším snížením koncentrace hemoglobinu oproti standardní léčbě o přibližně 1 g/dl v TW 8 (viz bod 4.8). V klinických studiích hodnotících kombinaci přípravku Victrelis, peginterferonu alfa-2b a ribavirinu v porovnání se samotným peginterferonem alfa-2b a ribavirinem byl medián času od zahájení léčby do hladiny hemoglobinu nižší než 10 g/dl podobný (71 dnů s rozpětím 15 – 337 dnů u první zmíněné kombinace léků a 71 dnů s rozpětím 8 – 337 dnů v druhém případě). Před léčbou a v TW 2, 4, 8 a 12 musí být provedeno vyšetření kompletního krevního obrazu (s diferenciálním počtem leukocytů), který musí být dále pečlivě sledován v dalších časových bodech dle klinické potřeby. Bude-li hladina hemoglobinu < 10 g/dl (nebo < 6,2 mmol/l), může být nutné zahájení léčby anemie (viz bod 4.8).

Preferovanou strategií řešení léčbou navozené anemie je snížení dávky ribavirinu (viz bod 5.1). Informace týkající se snížení dávky a/nebo ukončení léčby ribavirinem naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícím ribavirin. Pokud se vyžaduje permanentní ukončení léčby ribavirinem, musí být zastavena i léčba peginterferonem alfa a přípravkem Victrelis.

Ve studii porovnávající snížení dávky ribavirinu a látek stimulujících tvorbu erytrocytů při řešení léčbou navozené anemie bylo u podávání látek stimulujících tvorbu erytrocytů zvýšené riziko vzniku tromboembolických příhod (viz bod 5.1).

Neutropenie

Přidání bocepreviru k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu vedlo k vyšší incidenci neutropenie a neutropenie stupně 3 - 4 ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samotným (viz bod 4.8).

Četnost těžkých nebo život ohrožujících infekcí má tendenci být vyšší v rameni bocepreviru než v rameni kontrolním. Před léčbou a v TW 2, 4, 8 a 12 musí být provedeno vyšetření kompletního

krevního obrazu (s diferenciálním počtem leukocytů), který musí být dále pečlivě sledován v dalších časových bodech dle klinické potřeby. Pokles počtu neutrofilů může vyžadovat snížení dávky peginterferonu alfa, nebo ukončení léčby. Pokud se vyžaduje permanentní ukončení léčby peginterferonem alfa, musí být zastavena i léčba ribavirinem a přípravkem Victrelis. Je doporučováno včasné zhodnocení a léčba infekcí.

Kombinované užívání s peginterferonem alfa-2a v porovnání s alfa-2b:

Kombinace bocepreviru s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem je spojována s vyšším výskytem neutropenie (včetně stupně 4) a vyšším výskytem infekcí ve srovnání s kombinací bocepreviru s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem.

Prosím, přečtěte si souhrny údajů o přípravcích obsahujících peginterferon alfa.

Pancytopenie

U pacientů užívajících přípravek Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byly hlášeny případy pancytopenie. Před léčbou a v TW 2, 4, 8 a 12 musí být provedeno vyšetření kompletního krevního obrazu (s diferenciálním počtem leukocytů), který musí být dále pečlivě sledován v dalších časových bodech dle klinické potřeby.

Hypersenzitivita

Během kombinované léčby přípravkem Victrelis, peginterferonem alfa a ribavirinem byly zaznamenány závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. kopřivka, angioedém). Pokud se takové reakce vyskytnou, kombinovaná léčba musí být přerušena a ihned musí být zahájena odpovídající léčba (viz body 4.3 a 4.8).

Pacienti s pokročilou chorobou jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem nebyla u pacientů s dekompenzovanou cirhózou sledována.

Ohledně kontraindikací peginterferonu alfa u pacientů s dekompenzovanou chorobou jater si prosím přečtěte souhrn údajů o přípravku s obsahem peginterferonu alfa.

Jako prediktivní faktory závažných komplikací jaterní choroby byly identifikovány hypoalbuminemie a nízký počet trombocytů stejně tak těžké infekce.

Přípravek Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem se nedoporučuje u pacientů, kteří mají před zahájením léčby počet trombocytů $< 100\,000/\text{mm}^3$ a/nebo sérový albumin $< 35\text{ g/l}$ a/nebo jeví známky koagulopatie (International Normalized Ratio - INR) $> 1,7$). Pokud se léčba zahájí, je nutné velmi pečlivě sledovat známky infekce nebo zhoršení jaterních funkcí.

Léky obsahující drospirenon

Pozornost musí být věnována pacientkám užívajícím léky obsahující drospirenon se stavy, které mají vyšší riziko vzniku hyperkalemie nebo pacientkám užívajícím kalium šetřící diuretika. Musí se zvážit alternativní antikoncepce (viz bod 4.5).

Monoterapie inhibitory HCV proteázy

Na základě výsledků klinických studií se nesmí přípravek Victrelis používat samostatně v důsledku vysoké pravděpodobnosti vzniku vyšší rezistence bez současného použití kombinace anti-HCV léčby (viz bod 5.1).

Není známo, jaký účinek bude mít přípravek Victrelis na působení následně podávaných inhibitorů HCV proteázy, včetně opakované léčby přípravkem Victrelis.

Laboratorní vyšetření

Ohledně doporučení laboratorních vyšetření prováděných jak před léčbou, tak během léčby a po léčbě, včetně hematologického vyšetření, biochemického vyšetření (včetně funkčních jaterních testů) a těhotenských testů, viz souhrny údajů o přípravcích s obsahem peginterferonu alfa a ribavirinu.

Hladiny HCV-RNA je nutno sledovat v 8., 12. a 24. týdnu léčby a podle klinické potřeby i v jiných fázích léčby.

Před zahájením léčby a ve 2., 4., 8. a 12. týdnu léčby je nutno vyšetřit úplný krevní obraz (s diferenciálními rozpočty leukocytů) a ten je nutno podle klinické potřeby pečlivě sledovat i v jiných fázích léčby.

Použití u pacientů s HIV koinfekcí

Boceprevir v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem byl hodnocen celkem u 98 pacientů (64 v rameni s boceprevirem) koinfikovaných virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) a HCV genotypu 1, u nichž chronická infekce HCV nebyla dříve léčena (viz body 4.8 a 5.1). Údaje týkající se lékových interakcí s antiretrovirovými léčivými najdete v bodě 4.5.

Použití u pacientů s HBV koinfekcí

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 nebyly zkoumány u pacientů se současnou infekcí virem hepatitidy B (HBV) a HCV.

Během léčby nebo po léčbě přímo působícími antivirovými, které nebyly podávány v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, byly hlášeny případy reaktivity HBV, některé z nich fatální. Několik případů bylo také hlášeno u pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem (více informací o reaktivaci HBV u pacientů koinfikovaných virem HBV a HCV léčených interferonem viz souhrn údajů o přípravku peginterferonu alfa). Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening viru HBV. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou ohroženi reaktivací viru HBV, a proto mají být sledováni a léčeni podle současných klinických doporučení.

Použití u pacientů s transplantovanými orgány

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 u příjemců transplantovaných jater nebo jiných orgánů nebyly zkoumány (viz bod 4.5).

Použití u pacientů s HCV jiného genotypu než genotypu 1

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C jiného genotypu než genotypu 1 nebyly zkoumány.

Použití u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba inhibitorem HCV proteázy

Bezpečnost a účinnost přípravku Victrelis samostatně nebo v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba přípravkem Victrelis nebo jinými inhibitory HCV proteázy, nebyly zkoumány.

Silné induktory CYP3A4

Současné užívání přípravku Victrelis se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) není doporučeno (viz bod 4.5).

Antagonisté alfa-1 adrenoreceptoru

Současné podávání přípravku Victrelis s alfuzosinem a silodosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání přípravku Victrelis s doxazosinem a tamsulosinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Proarytmické účinky:

Dostupné údaje (viz bod 5.3) vyžadují opatrnost u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu (vrozený syndrom dlouhého QT, hypokalemie).

Použití u pacientů se vzácnými hereditárními chorobami

Přípravek Victrelis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Victrelis je silným inhibitorem CYP3A4/5. Expozice lékům metabolizovaným primárně CYP3A4/5 se může při podávání s přípravkem Victrelis zvyšovat, a to může zvýšit nebo prodloužit jejich léčebné a nežádoucí účinky (viz tabulka 2). Victrelis neinhibuje ani neindukuje jiné enzymy CYP450.

Boceprevir se *in vitro* ukázal být substrátem p-glykoproteinu (P-gp) a rezistentního proteinu nádorových buněk prsu (brest cancer resistant protein-BCRP). Je zde možnost, že inhibitory těchto transportérů budou zvyšovat koncentraci bocepreviru, klinický význam těchto interakcí není znám. Klinická studie lékových interakcí s digoxinem ukázala, že boceprevir je mírným inhibitorem P-gp *in vivo*, čímž zvyšuje expozici digoxinu o 19 %. Je třeba očekávat zvýšení plazmatických koncentrací substrátů P-glykoproteinových efluxních transportérů, jako je digoxin a dabigatran (viz tabulka 2).

Victrelis je částečně metabolizován CYP3A4/5. Současné podávání přípravku Victrelis s léky, které indukují nebo inhibují CYP3A4/5, může zvýšit nebo snížit expozici přípravku Victrelis (viz bod 4.4). Victrelis je v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem kontraindikován při současném podávání s léky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A4/5 a jejichž zvýšené plazmatické koncentrace souvisí se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami; tyto látky zahrnují například perorálně podávané midazolam a triazolam, bepridil, pimozid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin a inhibitory tyrosin kinázy, simvastatin, lovastatin, kvetiapin, alfuzosin, silodosin a námelové alkaloidy (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin) (viz bod 4.3).

Boceprevir je primárně metabolizován aldoketoreduktázou (AKR). Ve studiích zkoumajících interakce léčiv, provedených s inhibitory AKR diflunisalem a ibuprofenem, se expozice bocepreviru nezvýšila klinicky významnou měrou. Přípravek Victrelis může být podáván spolu s inhibitory AKR.

Současné podávání přípravku Victrelis s rifampicinem nebo antikonvulzivou (jako je fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin) může významně snížit plazmatickou expozici bocepreviru. Nejsou k dispozici žádné údaje, proto se nedoporučuje kombinovat boceprevir s těmito léky (viz bod 4.4).

Současné podávání přípravku Victrelis s doxazosinem nebo tamsulosinem může zvyšovat plazmatické koncentrace těchto léků. Kombinace bocepreviru s těmito léky se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Opatrnosti je třeba dbát u léků prodlužujících QT interval, jako jsou amiodaron, chinidin, methadon, pentamidin a některá neuroleptika.

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Victrelis změnit, doporučuje se u pacientů léčených antagonisty vitamínu K pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Tabulka 2 uvádí doporučení pro dávkování vzhledem k lékovým interakcím přípravku Victrelis. Tato doporučení jsou založena buď na studiích lékových interakcí (označena *) nebo na předpokládaných interakcích odvozených z předpokládané velikosti interakce a potenciálu závažných nežádoucích účinků nebo ztráty účinnosti.

Procentuální změna a šipky ($\uparrow$ = zvýšení, $\downarrow$ = snížení, $\leftrightarrow$ = beze změny) se používají k popisu rozsahu a směru změny odhadovaného průměrného poměru jednotlivých farmakokinetických parametrů.

Tabulka 2
Údaje o farmakokinetických interakcích

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
ANALGETIKA		
<i>Narkotická analgetika/závislost na opioidech</i>		
Buprenorfin/naloxon* (buprenorfin/naloxon 8/2 – 24/6 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	buprenorfin AUC $\uparrow$ 19 % buprenorfin $C_{\max}$ $\uparrow$ 18 % buprenorfin $C_{\min}$ $\uparrow$ 31 % naloxon AUC $\uparrow$ 33 % naloxon $C_{\max}$ $\uparrow$ 9 % (inhibice CYP3A)	Není nutná úprava dávkování buprenorfinu/naloxonu ani přípravku Victrelis. Pacienty je třeba sledovat, zda nevykazují známky opiátové toxicity spojené s buprenorfinem.
Methadon* (methadon 20 – 150 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	R-methadon AUC $\downarrow$ 15 % R-methadon $C_{\max}$ $\downarrow$ 10 % R-methadon $C_{\min}$ $\downarrow$ 19 % S-methadon AUC $\downarrow$ 22 % S-methadon $C_{\max}$ $\downarrow$ 17 % S-methadon $C_{\min}$ $\downarrow$ 26 %	Jednotliví pacienti mohou potřebovat další titraci dávkování methadonu při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Victrelis, aby byl zajištěn klinický účinek methadonu.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
ANTIARYTMIKA		
Digoxin* (0,25 mg digoxinu v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)	digoxin AUC ↑ 19 % digoxin C _{max} ↑ 18 % (vliv na transport P-gp ve střevě)	Není nutná úprava dávkování digoxinu ani přípravku Victrelis. Pacienti léčení digoxinem musí být řádně sledováni.
ANTIDEPRESIVA		
Escitalopram* (escitalopram 10 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 9 % boceprevir C _{max} ↑ 2 % escitalopram AUC ↓ 21 % escitalopram C _{max} ↓ 19 %	Expozice escitalopramu byla během současného podávání s přípravkem Victrelis mírně snížena. Úprava dávky escitalopramu se nepředpokládá, ale dávky může být nutné upravit podle klinického účinku.
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol* (ketokonazol 400 mg dvakrát denně + Victrelis 400 mg v jedné dávce) Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	boceprevir AUC ↑ 131 % boceprevir C _{max} ↑ 41 % boceprevir C _{min} N/A (inhibice CYP3A a/nebo inhibice P-gp) Nebylo zkoumáno	Je nutná opatrnost, pokud je boceprevir kombinován s ketokonazolem nebo azolovými antimykotiky (itrakonazol, posakonazol, vorikonazol).
Antiretrovirotika		
<i>Inhibitory nukleosidové reverzní transkriptázy HIV (NRTI)</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↑ 8 %** boceprevir C _{max} ↑ 5 % boceprevir C _{min} ↑ 8 % tenofovir AUC ↑ 5 % tenofovir C _{max} ↑ 32 %	Není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis nebo tenofoviru.
<i>Inhibitory nenukleosidové reverzní transkriptázy HIV (NNRTI)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 19 %** boceprevir C _{max} ↓ 8 % boceprevir C _{min} ↓ 44 % efavirenz AUC ↑ 20 % efavirenz C _{max} ↑ 11 % (indukce CYP3A – vliv na boceprevir)	Minimální plazmatické koncentrace přípravku Victrelis se při podávání s efavirenzem snížily. Klinický výsledek tohoto zaznamenaného snížení nejnižších koncentrací přípravku Victrelis nebyl přímo zhodnocen.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
Etravirin* (etravirin 200 mg každých 12 hodin + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↑ 10 % boceprevir C _{max} ↑ 10 % boceprevir C _{min} ↓ 12 % etravirin AUC ↓ 23 % etravirin C _{max} ↓ 24 % etravirin C _{min} ↓ 29 %	Klinický význam snížení hodnot farmakokinetických parametrů etravirinu a C _{min} bocepreviru při kombinované léčbě antiretrovirotky proti HIV, která také ovlivňuje farmakokinetiku etravirinu a/nebo bocepreviru, nebyl přímě hodnocen. Doporučuje se zvýšené klinické a laboratorní monitorování suprese HIV a HCV.
Rilpivirin* (rilpivirin 25 mg každých 24 hodin + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 6 %** boceprevir C _{max} ↓ 2 % boceprevir C _{8h} ↑ 4 % rilpivirin AUC ↑ 39 % rilpivirin C _{max} ↑ 15 % rilpivirin C _{min} ↑ 51 % (inhibiční účinek CYP3A na rilpivirin)	Nedoporučuje se žádná úprava dávky přípravku Victrelis nebo rilpivirinu.
<i>Inhibitory HIV proteázy (PI)</i>		
Atazanavir/ritonavir* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↓ 7 % boceprevir C _{min} ↓ 18 % atazanavir AUC ↓ 35 % atazanavir C _{max} ↓ 25 % atazanavir C _{min} ↓ 49 % ritonavir AUC ↓ 36 % ritonavir C _{max} ↓ 27 % ritonavir C _{min} ↓ 45 %	Současné podávání atazanaviru/ritonaviru s boceprevirem vedlo k nižší expozici atazanaviru, což může být spojeno s nižší účinností a ztrátou kontroly nad HIV. Toto současné podávání lze zvážit případ od případu, pokud je to uznáno za nezbytné, u pacientů s potlačenou virovou náloží a s virovými kmeny bez jakéhokoli podezření na rezistenci k HIV režimu. Zvýšené klinické a laboratorní monitorování pro potlačení HIV je nutné.
Darunavir/ritonavir* (darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 32 % boceprevir C _{max} ↓ 25 % boceprevir C _{min} ↓ 35 % darunavir AUC ↓ 44 % darunavir C _{max} ↓ 36 % darunavir C _{min} ↓ 59 % ritonavir AUC ↓ 27 %	Současné podávání darunaviru/ritonaviru a přípravku Victrelis se nedoporučuje.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
	ritonavir $C_{\max}$ ↓ 13 % ritonavir $C_{\min}$ ↓ 45 %	
Lopinavir/ritonavir* (lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 45 % boceprevir $C_{\max}$ ↓ 50 % boceprevir $C_{\min}$ ↓ 57 % lopinavir AUC ↓ 34 % lopinavir $C_{\max}$ ↓ 30 % lopinavir $C_{\min}$ ↓ 43 % ritonavir AUC ↓ 22 % ritonavir $C_{\max}$ ↓ 12 % ritonavir $C_{\min}$ ↓ 42 %	Současné podávání lopinaviru/ritonaviru a přípravku Victrelis se nedoporučuje.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg denně + Victrelis 400 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 19 % boceprevir $C_{\max}$ ↓ 27 % boceprevir $C_{\min}$ ↓ 14 % (inhibice CYP3A)	Při podávání bocepreviru se samotným ritonavirem jsou koncentrace bocepreviru sniženy.
<i>Inhibitor integrázy</i>		
Raltegravir* (raltegravir 400 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně) (raltegravir 400 mg každých 12 hodin + Victrelis 800 mg třikrát denně)	raltegravir AUC ↑ 4 %*** raltegravir $C_{\max}$ ↑ 11 % raltegravir C_{12h} ↓ 25 % boceprevir AUC ↓ 2 % boceprevir $C_{\max}$ ↓ 4 % boceprevir C_{8h} ↓ 26 %	Není nutná úprava dávkování přípravku Victrelis ani raltegraviru. Vzhledem k tomu, že klinický význam poklesu boceprevir C_{8h} nebyl stanoven, doporučuje se zvýšené klinické a laboratorní monitorování suprese HCV.
<i>CCR5 antagonisté</i>		
Maravirok* (maravirok 150 mg dvakrát denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	maravirok AUC _{12h} ↑ 202 % maravirok $C_{\max}$ ↑ 233 % maravirok C_{12h} ↑ 178 % (inhibice CYP3A – vliv na maravirok)	Ovlivnění koncentrací bocepreviru maravirokiem při současném podávání je nepravděpodobné (na základě cesty eliminace bocepreviru). 150 mg maraviroku dvakrát denně při současném podávání s boceprevirem.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
ANTIPSYCHOTIKA		
Kvetiapin	Nebylo zkoumáno (inhibice CYP3A – vliv na kvetiapin)	Současné podávání přípravku Victrelis a kvetiapinu může zvýšit plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést k toxicitě spojené s kvetiapinem, včetně kómatu. Současné podávání kvetiapinu s přípravkem Victrelis je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÝCH KANÁLŮ		
Blokátory vápníkových kanálů jako je amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	Nebylo zkoumáno (inhibice CYP3A)	Při podávání přípravku Victrelis může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů vápníkových kanálů. Je nutná opatrnost a doporučuje se klinické monitorování pacientů.
KORTIKOSTEROIDY		
Prednison* (prednison 40 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)	prednison AUC ↑ 22 % prednison C _{max} ↓ 1 % prednisolon AUC ↑ 37 % prednisolon C _{max} ↑ 16 %	Není nutná úprava dávky při současném podávání s přípravkem Victrelis. Pacienti léčení prednisonem a přípravkem Victrelis musí být řádně sledováni.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Atorvastatin* (atorvastatin 40 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↑ 4 % atorvastatin AUC ↑ 130 % atorvastatin C _{max} ↑ 166 % (inhibice CYP3A a OATPB1)	Expozice atorvastatinu byla zvýšená při současném podávání s přípravkem Victrelis. Pokud je společné podávání potřebné, musí se zvážit zahájení nejnížší možnou dávkou atorvastatinu s titrací směrem nahoru k požadovanému klinickému účinku, během níž bude sledována bezpečnost, aniž by byla překročena denní dávka 20 mg. U pacientů, kteří v současné době užívají atorvastatin nesmí dávka při společném podávání s přípravkem Victrelis překročit 20 mg.
Pravastatin* (pravastatin 40 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 6 % boceprevir C _{max} ↓ 7 %	Současné podávání pravastatinu s přípravkem Victrelis zvyšovalo expozici pravastatinu.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
	pravastatin AUC ↑ 63 % pravastatin C _{max} ↑ 49 % (inhibice OATPB1)	Při současném podávání s přípravkem Victrelis může být léčba pravastatinem zahájena doporučenou dávkou. Pečlivé klinické sledování je opodstatněné.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin* (cyklosporin 100 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg v jedné dávce) (cyklosporin 100 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně vícenásobné dávky)	boceprevir AUC ↑ 16 % boceprevir C _{max} ↑ 8 % cyklosporin AUC ↑ 168 % cyklosporin C _{max} ↑ 101 % (inhibice CYP3A – vliv na cyklosporin)	Je třeba předpokládat úpravu dávky cyklosporinu během podávání s přípravkem Victrelis a musí být provázen pečlivým sledováním krevních koncentrací cyklosporinu a častými hodnoceními renálních funkcí a nežádoucích účinků spojených s cyklosporinem.
Takrolimus* (takrolimus 0,5 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg v jedné dávce) (takrolimus 0,5 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně vícenásobné dávky)	boceprevir AUC ↔ boceprevir C _{max} ↓ 3 % takrolimus AUC ↑ 1610 % takrolimus C _{max} ↑ 890 % (inhibice CYP3A – vliv na takrolimus)	Současné podávání přípravku Victrelis s takrolimem vyžaduje výrazné snížení dávky a prodloužení dávkovacího intervalu takrolimu s pečlivým sledováním krevních koncentrací takrolimu a častým hodnocením renálních funkcí a nežádoucích účinků spojených s takrolimem.
Sirolimus* (sirolimus 2 mg v jedné dávce + Victrelis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 5 % boceprevir C _{max} ↓ 6 % sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712 % sirolimus C _{max} ↑ 384 % (inhibice CYP3A – vliv na sirolimus)	Souběžné podávání přípravku Victrelis se sirolimem vyžaduje významné snížení dávky a prodloužení dávkovacího intervalu pro sirolimus s důkladným monitorováním koncentrací sirolimu v krvi a častým hodnocením funkcí ledvin a nežádoucích účinků souvisejících se sirolimem.

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
PERORÁLNÍ AKTIKOAGULANCIA		
Dabigatran	Interakce nebyla zkoumána. (vliv na transport P-gp ve střevě)	Není nutná úprava dávky dabigatranu. Pacienti léčení dabigatranem musí být řádně sledováni.
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyly zkoumány.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K a to vzhledem ke změnám jejich funkce během léčby přípravkem Victrelis.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Drospirenon/ethinylestradiol*: (drospirenon 3 mg denně + ethinylestradiol 0,02 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	drospirenon AUC ↑ 99 % drospirenon C _{max} ↑ 57 % ethinylestradiol AUC ↓ 24 % ethinylestradiol C _{max} ↔ (drospirenon – inhibice CYP3A)	Opatrnost je třeba dbát u pacientek se slavy, které predisponují k hyperkalemii, nebo u pacientek užívajících kalium šetřící diuretika (viz bod 4.4). U těchto pacientek se musí zvážit používání jiné antikoncepce.
Norethindron†/ethinylestradiol: (norethindron 1 mg denně + ethinylestradiol 0,035 mg denně + Victrelis 800 mg třikrát denně)	norethindron AUC ↓ 4 % norethindron C _{max} ↓ 17 % ethinylestradiol AUC ↓ 26 % ethinylestradiol C _{max} ↓ 21 %	Není pravděpodobné, že by současné podávání přípravku Victrelis s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol a nejméně 1 mg norethindronu ovlivnilo účinnost antikoncepce. Hladina progesteronu, luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) v séru nasvědčuje tomu, že ovulace byla během společného podávání 1 mg norethindronu / 0,035 mg ethinylestradiolu s přípravkem Victrelis potlačena (viz bod 4.6). Vliv perorální antikoncepce obsahující nižší dávku norethindronu / ethinylestradiolu a jiných forem hormonální antikoncepce na potlačení ovulace během společného podávání s přípravkem Victrelis nebyl doposud zjištěn. U pacientek léčených estrogenem v rámci hormonální substituční léčby je nutné

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce (předpokládaný mechanismus účinku, je-li znám)	Doporučení týkající se současného podávání
		klinické sledování projevů nedostatku estrogenu.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol*: (omeprazol 40 mg denně + Vitreolis 800 mg třikrát denně)	boceprevir AUC ↓ 8 %** boceprevir C _{max} ↓ 6 % boceprevir C _{min} ↑ 17 % omeprazol AUC ↑ 6 %** omeprazol C _{max} ↑ 3 % omeprazol C _{8h} ↑ 12 %	Není nutná úprava dávky omeprazolu ani přípravku Vitreolis.
SEDATIVA		
Midazolam* (perorální podávání) (4 mg v jediné perorální dávce + Vitreolis 800 mg třikrát denně)	midazolam AUC ↑ 430 % midazolam C _{max} ↑ 177 % (inhibice CYP3A)	Současné podávání perorálního midazolamu a perorálního triazolamu s přípravkem Vitreolis je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Triazolam (perorální podávání)	Interakce nebyla zkoumána (inhibice CYP3A)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenózní podávání)	Interakce nebyla zkoumána (inhibice CYP3A)	V průběhu současného podávání přípravku Vitreolis s intravenózními benzodiazepiny (alprazolam, midazolam, triazolam) je nutné přísné klinické sledování respirační deprese a/nebo déletrvající sedace. Je nutno zvážit úpravu dávkování benzodiazepinů.
0 – 8 hodin * 0 – 12 hodin † Známe také jako norethisteron.		

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Vitreolis v kombinaci s ribavirinem a peginterferonem alfa je kontraindikován u žen, které jsou těhotné (viz bod 4.3).

U potkanů a králíků nebyly zaznamenány účinky na vývoj plodu (viz bod 5.3). O použití přípravku Vitreolis u těhotných žen neexistují žádné údaje.

Vzhledem ke kombinované léčbě s peginterferonem alfa a ribavirinem je třeba dbát u pacientek nebo u jejich partnerů extrémní opatrnosti, aby se zabránilo otěhotnění. Proto musí pacientky ve fertilním věku během léčby a po dobu 4 měsíců poté, co byla léčba ukončena, používat účinnou antikoncepci. Pacienti mužského pohlaví nebo jejich partnerky musí používat účinnou antikoncepci během léčby a 7 měsíců poté, co byla léčba ukončena.

Doplňkové informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího ribavirin a peginterferon alfa.

Kojení

Boceprevir/jeho metabolity se vylučují do mléka potkanů (viz bod 5.3). Není známo, zda se boceprevir vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nemůže být vyloučeno.

Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/vysadit léčbu přípravkem Victrelis při uvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje o účinku přípravku Victrelis na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. U potkanů, nikoliv však u myši a opic, byly pozorovány účinky na fertilitu a Sertoliho buňky. Klinické údaje (analýza spermatu a hladin inhibinu B [glykoprotein tvořený Sertoliho buňkami – používaný jako zastupný ukazatel funkce varlat]) neprokázaly žádné známky změny funkce varlat. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanů prokázaly účinky bocepreviru/jeho metabolitů na fertilitu, které jsou u samic reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinovaná léčba přípravkem Victrelis, peginterferon alfa a ribavirin může ovlivnit schopnost některých pacientů řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že byla hlášena únava, závratě, synkopa, kolísání krevního tlaku a rozmozažené vidění (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti na základě přibližně 1 500 pacientů s kombinovanou léčbou přípravkem Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem byl založen na souhrnných údajích o bezpečnosti ze dvou klinických hodnocení; jednoho u pacientů dříve neléčených a jednoho u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba (viz bod 5.1).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly únava, anemie (viz bod 4.4), nauzea, bolesti hlavy a dysgeuzie.

Nejčastějšími důvody snížení dávky byla anemie, ke které docházelo častěji u subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem, než u subjektů užívajících peginterferon alfa-2b a ribavirin samostatně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (viz tabulka 3). V každé třídě orgánového systému jsou pod nadpisem uvedeny nežádoucí účinky s četností s použitím kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3
Nežádoucí účinky kombinace přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem hlášené
v průběhu klinických hodnocení^{† a ‡}

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Časté:	Bronchitida*, celulitida*, herpes simplex, chřipka, mykotická infekce v ústech, sinusitida
Méně časté:	Gastroenteritida*, pneumonie*, stafylokoková infekce*, kandidóza, infekce ucha, kožní mykotická infekce, nazofaryngitida, onychomykóza, faryngitida, infekce respiračního traktu, rinitida, kožní infekce, infekce močového systému
Vzácné:	Epiglotitida*, otitis media, sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Vzácné:	Novotvar štítné žlázy (noduly)
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Anemie*, neutropenie*
Časté:	Leukopenie*, trombocytopenie*, pancytopenie, agranulocytóza
Méně časté:	Hemoragická diatéza, lymfadenopatie, lymfopenie
Vzácné:	Hemolýza
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Sarkoidóza*, neakutní porfyrie
Endokrinní poruchy	
Časté:	Struma, hypotyreóza
Méně časté:	Hyperthyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Snížení chuti k jídlu*
Časté:	Dehydratace*, hyperglykemie*, hypertriglyceridemie, hyperurikemie
Méně časté:	Hypokalemie*, poruchy příjmu potravy, diabetes mellitus, dna, hyperkalcemie
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté:	Úzkost*, deprese*, nespavost, podrážděnost
Časté:	Afektivní labilita, agitovanost, poruchy libida, změny nálady, poruchy spánku
Méně časté:	Agresivita*, vražedné myšlenky*, panická ataka*, paranoia*, zneužívání návykových látek*, sebevražedné myšlenky*, abnormální chování, vztek, apatie, stavy zmatenosti, změny mentálního stavu, neklid
Vzácné:	Bipolární poruchy*, dokonaná sebevražda*, pokus o sebevraždu*, sluchové halucinace, zrakové halucinace, psychiatrická dekompenzace
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Závratě*, bolesti hlavy*
Časté:	Hypestezie*, parestezie*, synkopa*, amnezie, poruchy pozornosti, poruchy paměti, migréna, parosmie, třes, závratě
Méně časté:	Periferní neuropatie*, kognitivní poruchy, hyperstezie, letargie, ztráta vědomí, mentální porucha, neuralgie, presynkopa
Vzácné:	Mozková ischemie*, encefalopatie

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	
Časté:	Suché oči, retinální exsudáty, rozmazané vidění, poruchy vidění
Méně časté:	Retinální ischemie*, retinopatie*, abnormální pocit v oku, konjunktivální krvácení, konjunktivitida, bolesti oka, svědění očí, otok očí, otok očních víček, zvýšené slzení, oční hyperemie, fotofobie
Vzácné:	Papiloedém
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté:	Tinnitus
Méně časté:	Hluchota*, ušní diskomfort, poruchy sluchu
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace
Méně časté:	Tachykardie*, arytmie, kardiovaskulární choroby
Vzácné:	Akutní infarkt myokardu*, síňová fibrilace*, ischemická choroba srdeční*, perikarditida*, perikardiální efuze
Cévní poruchy	
Časté:	Hypotenze*, hypertenze
Méně časté:	Hluboká žilní trombóza*, návaly, bledost, studená akra
Vzácné:	Žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Kašel*, dušnost
Časté:	Epistaxe, nosní kongesce, orofaryngeální bolest, kongesce sliznice respiračního traktu a vedlejších nosních dutin, sípot
Méně časté:	Pleurální bolest*, plicní embolie*, sucho v hrdle, dysfonie, zvýšená sekrece horních cest dýchacích, tvorba pachýrů v orofaryngu
Vzácné:	Pleurální fibróza*, ortopnoe, respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Průjem*, nauzea*, zvracení*, sucho v ústech, dysgeuzie
Časté:	Bolesti břicha*, bolesti horní části břicha*, konstipace*, gastroezofageální refluxní choroba*, hemoroidy*, abdominální diskomfort, abdominální distenze, anorektální diskomfort, aftózní stomatitida, cheilitida, dyspepsie, flatulence, glosodynie, tvorba vředů v dutině ústní, bolesti v ústech, stomatitida, choroby zubů
Méně časté:	Bolesti dolní části břicha*, gastritida*, pankreatitida*, anální svědění, kolitida, dysfagie, změny barvy stolice, časté vyprazdňování střev, krvácení z dásní, bolesti dásní, gingivitida, glositida, suché rty, odynofagie, proktalgie, rektální krvácení, hypersekrece slinných žláz, citlivost zubů, změny barvy jazyka, ulcerace jazyka
Vzácné:	Nedostatečnost pankreatu
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Hyperbilirubinemie
Vzácné:	Cholecystitida*

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Alopecie, suchá kůže, svědění, vyrážka
Časté:	Dermatitida, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, periferní edém, psoriáza, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka, kožní léze
Méně časté:	Fotosenzitivní reakce, kožní vředy, kopřivka (viz bod 4.4)
Není známo:	Angioedém (viz bod 4.4), léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), Stevens-Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie
Časté:	Bolesti zad*, bolesti končetin*, svalové spazmy, svalová slabost, bolesti krku
Méně časté:	Muskuloskeletální bolest hrudi*, artritida, bolest kostí, otok kloubů, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Polakisurie
Méně časté:	Dysurie, nykturie
Není známo:	Porucha funkce ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Erekttilní dysfunkce
Méně časté:	Amenorea, menoragie, metroragie
Vzácné:	Aspermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Astenie*, třesavka, únava*, pyrexie*, příznaky podobné chřipce
Časté:	Hrudní diskomfort*, bolesti na hrudi*, malátnost*, pocity změny tělesné teploty, suchost sliznic, bolest
Méně časté:	Abnormální pocity, poruchy hojení, nekardiální bolest na hrudi
Vyšetření	
Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
Méně časté:	Srdeční šelest, zvýšení srdeční frekvence
Není známo:	Snížená glomerulární filtrace
* Zahrnuje nežádoucí účinky, které mohou být u subjektů hodnocení dle názoru zkoušejícího závažné. † Vzhledem k tomu, že se Victrelis předepisuje s peginterferonem alfa a ribavirinem, nahlédněte, prosím, také do příslušných souhrnů údajů o přípravku obsahujícího peginterferon alfa a ribavirin. * Reakce v místě vpichu nebyly zahrnuty, protože Victrelis se podává perorálně.	

Popsal vybraných nežádoucích účinků

Anemie (viz bod 4.4)

Anemie byla zaznamenána u 49 % subjektů léčených kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem ve srovnání s 29 % subjektů, které byly léčeny peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně. Victrelis byl spojen s dalším snížením koncentrace hemoglobinu o přibližně 1 g/dl (viz bod 4.4). Průměrné snížení hodnot hemoglobinu od počátku bylo vyšší u dříve léčených pacientů ve srovnání s pacienty, kteří nebyli dříve léčeni. K úpravě dávkování v důsledku anemie/hemolytické anemie docházelo dvakrát častěji u pacientů léčených kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (26 %) ve srovnání s peginterferonem

alfa-2b a ribavirinem samostatně (13 %). V klinických studiích byl podíl subjektů léčených pro anemii erythropoetinem v rameni s přípravkem Victrelis 43 % (667/1 548) ve srovnání s 24 % (131/547) subjektů v rameni užívajícím peginterferon alfa-2b a ribavirin samostatně. Většina subjektů s anemií obdržela erythropoetin, když byly hladiny hemoglobinu ≤ 10 g/dl (nebo 6,2 mmol/l). Podíl subjektů s anemií léčených transfuzí činil 3 % subjektů ve skupině s přípravkem Victrelis ve srovnání s < 1 % subjektů léčených peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně.

Neutrofily (viz bod 4.4)

Poměr subjektů se sníženým počtem neutrofilů byl vyšší v rameni s přípravkem Victrelis ve srovnání se subjekty, které užívaly pouze peginterferon alfa-2b a ribavirin. Podíl pacientů s neutropenií stupně 3 - 4 (počet neutrofilů $< 0,75 \times 10^9/l$) byl vyšší u pacientů léčených boceprevirem (29 %) než u pacientů léčených placebem v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem (17 %). Sedm procent subjektů užívajících kombinaci přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem mělo počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$ (neutropenie stupně 4) ve srovnání se 4 % subjektů léčenými pouze peginterferonem alfa-2b a ribavirinem.

Kombinované použití s peginterferonem alfa-2a viz příslušná část v bodu 4.4.

Trombocyty

Počet trombocytů byl u subjektů v rameni s přípravkem Victrelis nižší (3 %) ve srovnání se subjekty užívajícími pouze peginterferon alfa-2b a ribavirin samostatně (1 %). V obou léčebných ramenech byli pacienti s cirhózou vystaveni většímu riziku rozvoje trombocytopenie stupně 3 - 4 oproti pacientům bez cirhózy.

Další laboratorní nálezy

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bylo spojeno s vyšším výskytem zvýšené kyseliny močové, trygliceridů a cholesterolu v celkovém porovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně.

Pacienti s HIV koinfekcí

Bezpečnostní profil přípravku Victrelis u pacientů koinfikovaných HCV/HIV-1 (n=64) byl celkově podobný bezpečnostnímu profilu pacientů infikovaných pouze HCV.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Příloze V](#).

4.9 Předávkování

Denní dávky 3 000 mg byly užívány zdravými dobrovolníky po dobu 5 dnů bez nežádoucích symptomatických účinků. Neexistuje specifické antidotum pro předávkování přípravkem Victrelis. Léčba předávkování přípravkem Victrelis má sestávat z obecných podpůrných opatření, včetně sledování životních funkcí a sledování pacientova klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz,
ATC kód: J05AE12

Mechanismus účinku

Boceprevir je inhibitor HCV NS3 proteázy. Boceprevir se kovalentně, ale reverzibilně váže na aktivní místo proteázy NS3 - serin (Ser139) pomocí (alfa)-ketoamidové funkční skupiny, aby inhiboval virovou replikaci v buňkách hostitele infikovaných HCV.

Antivirový účinek v buněčné kultuře

Antivirový účinek bocepreviru byl hodnocen v biochemické analýze pomalu se vážících inhibitorů NS3 proteázy a v systému replikonu HCV genotypu 1a a 1b. V 72hodinové analýze buněčné kultury byly hodnoty IC_{50} a IC_{90} proti různým replikonům genotypu 1b pro boceprevir v rozmezí 200 až 600 nM a respektive 400 až 900 nM. Ztráta replikace RNA se zdá být prvního řádu s ohledem na dobu léčby. Léčba při IC_{90} po dobu 72 hodin vedla k poklesu RNA replikonu o 1-log₁₀. Delší expozice vedla k poklesu hladiny RNA o 2-log v den 15. U replikonu genotypu 1a byly hodnoty IC_{50} a IC_{90} pro boceprevir 900 nM, respektive 1 400 nM.

Zhodnocení různých kombinací bocepreviru a interferonu alfa-2b, které vedlo k 90% supresi RNA replikonu, prokázalo aditivitu účinku; synergický nebo antagonistický účinek nebyl zaznamenán.

Rezistence

Aktivita bocepreviru proti replikonu HCV genotypu 1a byla snížena (2- až 6násobně) následujícími substitucemi aminokyselin v doméně proteázy NS3: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K a V158I. Více než 10násobné snížení citlivosti na boceprevir přinášejí substituce aminokyselin R155T a A156S. Jednomístné substituce V55I a D168N citlivost na boceprevir nesnížily. Následující substituce dvou aminokyselin přinášejí více než 10násobné snížení citlivosti na boceprevir: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N a V36M+R155K.

Aktivita bocepreviru proti replikonu HCV genotypu 1b byla snížena (2- až 8násobně) následujícími substitucemi aminokyselin v doméně proteázy NS3: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M a M175L. Více než 10násobné snížení citlivosti na boceprevir přinášejí substituce aminokyselin A156S/T/V, V170A, R155V+A156G a V36M+R155K. Jednomístná substituce D168V citlivost na boceprevir nesnížila.

V souhrnné analýze subjektů, které nebyly dříve léčeny a subjektů, u kterých selhala předchozí léčba, a které užívaly peginterferon alfa-2b a ribavirin čtyři týdny a následně boceprevir 800 mg třikrát denně v kombinaci s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem ve dvou studiích fáze III, byly RAVs (varianty související rezistencí) po zahájení léčby detekovány u 15 % všech subjektů. U subjektů léčených boceprevirem, které nedosáhly trvalé virologické odpovědi (SVR) a jejichž vzorky byly analyzovány, byly RAVs po zahájení léčby detekovány v 53 %.

Nejčastěji (> 25 % subjektů) detekované RAVs po zahájení léčby u těchto subjektů byly substituce aminokyselin V36M (61 %) a R155K (68 %) u subjektů infikovaných virem genotypu 1a a T54A (42 %), T54S (37 %), A156S (26 %) a V170A (32 %) u subjektů infikovaných virem genotypu 1b.

U subjektů léčených boceprevirem byla reakce na interferon (definována jako pokles virové nálože o $\geq 1\text{-log}_{10}$ v léčebný týden 4) spojena s detekcí menšího počtu RAVs, tj. u 6 % těchto subjektů, které měly RAVs, ve srovnání se 41 % subjekty s poklesem virové nálože o $< 1\text{-log}_{10}$ v léčebný týden 4 (špatná reakce na interferon).

U subjektů léčených boceprevirem, kteří nedosáhli SVR a u nichž byla po počátku léčby prováděna analýza vzorků na RAVs, byla reakce na interferon spojena s detekcí menšího počtu RAVs, tj. u 31 % subjektů, které měly po zahájení léčby RAVs, ve srovnání s 69 % subjekty s poklesem virové nálože o $< 1\text{-log}_{10}$ v léčebný týden 4.

RAVs byly na počátku populačního sekvenování detekovány u 8 % pacientů. Celkově, nezdá se, že by přítomnost RAVs na počátku měla významnou spojitost s odpovědí na léčbu u subjektů užívajících kombinaci bocepreviru s peginterferonem alfa-2b a ribavirin.

Nicméně u pacientů, kteří reagují špatně na peginterferon alfa-2b/ribavirin v průběhu čtyřtýdenního období zahájení léčby, se zdála být účinnost bocepreviru nižší u těch subjektů, které měly na počátku detekované varianty V36M, T54S, V55A nebo R155K. Subjekty s těmito počátečními variantami a nižší reaktivitou na peginterferon alfa-2b/ribavirin představovaly přibližně 1 % celkového počtu subjektů léčených boceprevirem.

Analýza následného sledování subjektů léčených boceprevirem, které nedosáhly SVR, prokázala, že v průběhu času po skončení léčby boceprevirem populace viru divokého typu vzrostla a většina variant rezistentních k bocepreviru se staly nedetekovatelnými. Z 314 dříve neléčených a dříve léčených subjektů, které nedosáhly SVR ve studiích fáze 2/3 (P03523, P03659, P05216 a P05216) a u nichž během léčby vznikly varianty rezistentní k bocepreviru, nebyly již u 73 % (228/314) subjektů při populačním sekvenování detekovány RAVs na lokusech asociovaných s rezistencí k bocepreviru za 3 roky po terapii. U všech variant bylo 91 % V36M, 98 % T54A, 71 % T54S, 78 % V55A, 76 % R155K, 92 % A156S, 96 % I/V170A, 77 % R155K+T54S a 95 % R155K+V36M populačním sekvenováním nedetekovatelných. Medián doby, během které se všechny RAVs staly nedetekovatelnými, byl 1,11 roku.

Z 314 subjektů bylo 230 infikováno genotypem HCV 1a a 84 bylo infikováno genotypem HCV 1b. U sedmdesáti procent (70 %) (162/230) subjektů s genotypem 1a nebyly při populačním sekvenování RAVs na lokusech asociovaných s rezistencí k bocepreviru již detekovány. Medián doby, během které se všechny RAVs staly nedetekovatelnými, činil u genotypu 1a 1,17 roku. Mediány dob, během kterých se staly nedetekovatelnými nejvýznamnější varianty rezistentní k bocepreviru pozorované u pacientů s genotypem 1a (> 10 %), byly následující: R155K+V36M, 0,69 roku; V36M, 0,89 roku; R155K+T54S, 1,05 roku; R155K, 1,08 roku; T54S, 1,14 roku. Naproti tomu u 79 % (66/84) subjektů s genotypem 1b již nebyly při populačním sekvenování detekovány žádné RAVs na lokusech asociovaných s rezistencí k bocepreviru. Medián doby, během které se všechny RAVs staly nedetekovatelnými, činil u genotypu 1b 1,04 roku. Mediány dob, během kterých se staly nedetekovatelnými nejvýznamnější varianty rezistentní k bocepreviru pozorované u pacientů s genotypem 1b (> 10 %), byly následující: I/V170A, 0,46 roku; T54A, 0,47 roku; V55A, 0,83 roku; A156S, 0,89 roku a T54S, 1,11 roku.

Účinnost

Účinnost přípravku Victrelis jako léčby chronické hepatitidy C genotypu 1 byla hodnocena u přibližně 1 500 dospělých subjektů, které nebyly dříve léčeny (SPRINT-2), nebo u kterých selhala předchozí léčba (RESPOND-2) v klinických studiích fáze III. V obou studiích přidání přípravku Victrelis k současné standardní léčbě (peginterferon alfa a ribavirin) významně zvýšilo míru trvalé virologické odpovědi (SVR) ve srovnání se současnou standardní péčí samotnou. Stojí za povšimnutí, že retrospektivní analýzy, které interpolovaly údaje ze dvou pivotních studií, vedly k doporučenému dávkování, které se liší od režimu zkoumaného v některých podskupinách pacientů.

Pacienti, kteří nebyli dříve léčeni

SPRINT-2 (P05216) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie porovnávající dva léčebné režimy přípravku Victrelis 800 mg perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/týden subkutánně a dávkování ribavirinu na základě tělesné hmotnosti (600-1 400 mg/den perorálně děleno do dvou dávek denně)] oproti PR samotné u dospělých subjektů, které měly chronickou hepatitidu C (HCV genotypu 1) s detekovatelnou hladinou HCV-RNA, a které nebyly dříve léčeny interferonem alfa. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1:1 do dvou kohort (Kohorta 1 N=938/jiná než černá rasa a Kohorta 2/černá rasa N=159) a stratifikovány podle HCV genotypu (1a nebo 1b) a podle virové nálože HCV-RNA ($\leq 400\,000$ IU/ml oproti $> 400\,000$ IU/ml) do jedné z následujících tří léčebných skupin:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 48 týdnů (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 4 týdnů následované přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 24 týdnů. Subjekty potom pokračovaly v různých režimech léčby podle odpovědi v léčebném týdnu 8 (Treatment Week, TW 8) (Victrelis-RGT). Všichni pacienti v této léčebné skupině užívali přípravek Victrelis pouze po dobu 24 týdnů.
 - Subjekty s nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 (časně reagující pacienti), které také měly nedetekovatelnou HCV-RNA v průběhu TW 24, přerušily léčbu a vstoupily do období následného sledování při návštěvě v TW 28.
 - Subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v TW 8 nebo v některém následujícím léčebném týdnu, ale nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 24 (pozdně reagující pacienti) byly převedeny zaslepeným způsobem na placebo při návštěvě v TW 28 a pokračovaly v léčbě peginterferonem alfa-2b + ribavirinem po dobu dalších 20 týdnů do celkové doby trvání léčby 48 týdnů.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu čtyř týdnů následované přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 44 týdnů (Victrelis-PR48).

Všechny subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v plazmě v TW 24 přerušily léčbu. Seřvalá virologická odpověď (SVR) na léčbu byla definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická hladina HCV-RNA v týdnu následného sledování (Follow-up week, FW) 24.

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu významně zvýšilo míru SVR ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně v kombinované kohortě (63 % až 66 % ve skupině s přípravkem Victrelis oproti 38 % v kontrolní skupině PR48) u randomizovaných subjektů, které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (populace celkového analyzovaného souboru), a snížilo délku léčby na 28 týdnů u časně reagujících pacientů (viz Tabulka 4). V sekundární analýze subjektů, které užily nejméně jednu dávku přípravku Victrelis nebo placebo po čtyřtýdenním období zahájení s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem [modifikovaná populace všech zařazených pacientů (Intent-to-treat Population)] byly prokázány míry SVR 67 % až 68 % v kombinované kohortě skupin s přípravkem Victrelis oproti 40 % v kontrolní skupině PR48.

¹ V klinických hodnoceních byla HCV-RNA v plazmě stanovena s použitím analýzy Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml. a limitem kvantifikace 25 IU/ml.

Tabulka 4

Setrvalá virologická odpověď (Sustained Virologic Response, SVR)*, konec léčby (End of Treatment, EOT) a míry relapsů† u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni

Kohorta studie	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Všechny subjekty §	n=368	n=366	n=363
SVR‡ % (n/N) 95 % CI	63 (233/368) (58,4, 68,2)	66 (242/366) (61,3, 71,0)	38 (137/363) (32,8, 42,7)
EOT (nedetekovatelná HCV-RNA) % (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)
Relaps† % (n/N) 95 % CI	9 (24/257) (5,8, 12,9)	9 (24/265) (5,6, 12,5)	22 (39/176) (16,0, 28,7)
* Celkový analyzovaný soubor (Full Analysis Set, FAS) sestával ze všech randomizovaných subjektů (N=1 097), které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (peginterferon alfa-2b, ribavirin nebo přípravek Victrelis). Průměrný věk randomizovaných subjektů byl 49,1 let. Rasové zastoupení subjektů bylo následující: 82 % bělochů, 14 % černochů, 2 % Asiatů, 1 % smíšená rasa, 1 % Indiáni nebo původní obyvatelstvo Aljašky. Zastoupení subjektů podle pohlaví bylo 60% mužů a 40% žen. † Míra relapsu byla hodnocena poměrem subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT, a u kterých nechyběly údaje při EOF. ‡ SVR: definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická HCV-RNA v týdnu následného sledování (FW) 24. Pokud byly po FW 24 k dispozici další hodnoty HCV-RNA, byla použita poslední dostupná hodnota po FW 24. Pokud tyto hodnoty nebyly během a po FW 24 k dispozici, byla použita hodnota FW 12. Míry SVR s přístupem „chybějící = selhání“ byly téměř shodné s těmi v tabulce: 37 % pro kontrolní skupinu, 62 % pro Victrelis-RGT, 65 % pro Victrelis-PR48. § Počet subjektů s cirhózou je omezen (kde z celkového počtu 53 subjektů bylo 40 subjektů léčeno přípravkem Victrelis).			

Reaktivita na interferon (definovaná pomocí poklesu virové nálože o $\geq 1\text{-log}_{10}$ v TW 4) byla prediktivní pro SVR. U subjektů, které vykazovaly reakci na interferon do TW 4, vedla léčba kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem k míře SVR 79-81 % ve srovnání s 51 % u subjektů léčených standardní léčbou. U subjektů s poklesem virové nálože o $< 1\text{-log}_{10}$ v TW 4 (špatná reakce na interferon) vedla léčba kombinací přípravku Victrelis a peginterferon alfa-2b a ribavirin k míře SVR 28 % - 38 %, ve srovnání se 4 % u subjektů léčených standardní léčbou.

Setrvalá virologická odpověď (SVR) u pacientů léčených podobnou léčbou až do léčebného týdne 28

Tabulka 5 ukazuje trvalou virologickou odpověď u léčebného ramene dříve neléčených pacientů, kteří byli časnými respondenty a pozdními respondenty, a kteří dostávali až do léčebného týdne 28 podobnou léčbu. Padesát sedm procent (208/368) subjektů v rameni Victrelis-RGT a 56 % (204/366) subjektů v rameni Victrelis-PR48 mělo nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 ve srovnání se 17 % (60/363) subjektů v rameni PR.

¹ V klinických studiích byla hodnota HCV-RNA v plazmě měřena pomocí testu Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml a kvantifikačním limitem 25 IU/ml.

Tabulka 5

Setrvalá virologická odpověď (SVR), konec léčby (EOT) a relapsy u dříve neléčených pacientů (časné a pozdně reagující)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Bodový odhad rozdílu (Victrelis-RGT minus Victrelis PR48) [95 % CI]
Časné reagující (N=323)			
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)	-
Relaps %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Pozdně reagující (N=141)			
SVR%, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4; 6,1]
EOT%, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Relaps %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Jako konzervativní opatření vzhledem k omezeným údajům u léčby dříve neléčených-pozdně reagujících pacientů, se doporučuje prodloužit trvání léčby trojkombinací na 52 týdnů v porovnání s testovanými 24 týdny trvání léčby trojkombinací, a to na celkové trvání léčby 48 týdnů.

Pacienti s HIV koinfekcí

P05411 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II srovnávající Victrelis 800 mg podávaný perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferonem alfa-2b 1,5 µg/kg/týden podávaným subkutánně a v dávkování podle tělesné hmotnosti s ribavirinem (600-1400 mg/den perorálně)] oproti samotnému PR u subjektů, které jsou koinfikovány HIV a HCV genotypu 1 a u kterých nebyla dříve chronická infekce HCV léčena. Subjekty byly léčeny 4 týdny PR, poté 44 týdnů přípravkem Victrelis nebo placebem s PR. Subjekty dostávaly antiretrovirový režim a měly přitom stabilní HIV onemocnění (HIV-1 virový nálož < 50 kopií/ml a počet CD4 ≥ 200 buněk/µl). Většina subjektů (87 %; 85/98) užívala ritonavirem posílený inhibitor proteázy (PI) HIV v kombinaci s HIV nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Nejčastějším užívaným PI HIV byl atazanavir následovaný lopinavirem a darunavirem. Subjekty byly randomizovány v poměru 2:1 a stratifikovány podle cirhózy/fibrózy a výchozí HCV-RNA (< 800 000 IU/ml vs ≥ 800 000 IU/ml).

Míra SVR byla 62,5 % (40/64) u subjektů léčených přípravkem Victrelis v kombinaci s PR a 29,4 % (10/34) u subjektů léčených samotným PR (viz Tabulka 6).

U omezeného počtu koinfikovaných subjektů, které nedosáhly SVR a u nichž bylo provedeno sekvenování populace, byla prevalence RAV po výchozím stavu vyšší, než u monoinfikovaných subjektů ve studii SPRINT-2.

Tabulka 6

Setrvalá virologická odpověď (SVR)*, konec léčby (EOT) a míry relapsů HCV† u dříve neléčených subjektů s koinfekcí HIV

	Victrelis-PR48	PR48
SVR[‡] % (n/N)	62,5 % (40/64)	29,4 % (10/34)
EOT % (n/N)	65,6 % (42/64)	29,4 % (10/34)
Relaps % (n/N)	4,8 % (2/42)	10 % (1/10)

* Celkový analyzovaný soubor (Full Analysis Set, FAS) sestával ze všech randomizovaných subjektů (N=98), které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (peginterferon alfa-2b, ribavirin nebo Victrelis). Průměrný věk randomizovaných subjektů byl 43,6 let. Rasové zastoupení subjektů bylo následující: 82 % bělochů, 18 % nebělochů, 14 % černochů, 3 % Asiátů, 1 % smíšená

rasa. Zastoupení subjektů podle pohlaví bylo 69 % mužů a 31 % žen. Studie zahrnovala 5 subjektů s cirhózou a 4 byly v rameni s přípravkem Victrelis.

† Míra relapsu HCV byla hodnocena jako poměr subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT a u kterých nechyběly údaje při EOF.

‡ SVR: definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická HCV-RNA v týdnu následného sledování (FW) 24. Poslední dostupná hodnota v období během a na konci týdne následného sledování (FW) 24. Jestliže není tato hodnota k dispozici, byla přenesena hodnota FW 12.

Pacienti, u kterých selhala předchozí léčba: předchozí částeční respondenti a pacienti s relapsy při léčbě interferonem a ribavirinem

RESPOND-2 (P05101) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie paralelních skupin porovnávající dva léčebné režimy přípravku Victrelis 800 mg perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/týden subkutánně a dávkování ribavirinu na základě hmotnosti (600-1 400 mg/den perorálně děleno do dvou dávek denně)] oproti PR samostatně u dospělých subjektů, které měly chronickou hepatitidu C HCV genotypu 1 s prokázanou reaktivitou na interferon (definovanou jako anamnestické snížení virové nálože HCV-RNA o $\geq 2 \log_{10}$ do týdne 12 nebo nedetekovatelnou HCV-RNA na konci předchozí léčby a následnou detekovatelnou HCV-RNA v plasmě), a u kterých selhala předchozí léčba peginterferonem alfa a ribavirinem. Subjekty s bezvýznamnou reaktivitou (definovanou anamnestickým poklesem virové nálože HCV-RNA o $< 2 \log_{10}$ ve 12. týdnu oproti předchozí léčbě) byly vyloučeny. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:2:2 a stratifikovány podle odpovědi na svůj předchozí kvalifikující se léčebný režim (pacienti s relapsy oproti částečným respondentům) a podle podtypu HCV (1a oproti 1b) do jedné z následujících léčebných skupin:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 48 týdnů (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 4 týdnů následované přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 32 týdnů. Subjekty potom pokračovaly v různých režimech léčby podle odpovědi v TW 8 (Victrelis-RGT). Všichni pacienti v této léčebné skupině užívali přípravek Victrelis pouze po dobu 32 týdnů.
 - Subjekty s nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 (časné reagující pacienti) a TW 12 dokončily léčbu při návštěvě v TW 36.
 - Subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v TW 8, ale následně nedetekovatelnou v TW 12 (pozdně reagující pacienti) byly převedeny zaslepeným způsobem na placebo při návštěvě v TW 36 a pokračovaly v léčbě peginterferonem alfa-2b + ribavirinem po dobu dalších 12 týdnů po celkové léčebné období 48 týdnů.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 4 týdnů následovaný přípravkem Victrelis 800 mg třikrát denně + peginterferon alfa-2b + ribavirin po dobu 44 týdnů (Victrelis-PR48).

Všechny subjekty s detekovatelnou HCV-RNA v plasmě v TW 12 přerušily léčbu. Setrvalá virologická odpověď (SVR) na léčbu byla definována jako nedetekovatelná² plazmatická hladina HCV-RNA ve FW 24.

Přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu významně zvýšilo míru SVR ve srovnání s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem samostatně (59 % až 66 % ve skupinách s přípravkem Victrelis oproti 21 % v kontrolní skupině PR48) u randomizovaných subjektů, které užíly nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (populace celkového analyzovaného souboru) a snížilo délku léčby na 36 týdnů u pacientů s časným předchozím selháním léčby (viz Tabulka 7). V sekundární analýze subjektů, které užíly nejméně jednu dávku přípravku Victrelis nebo placebo po čtyřtýdenním úvodním období (lead-in) s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem

1 V klinických studiích byla hodnota HCV-RNA v plasmě měřena pomocí testu Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml a kvantifikačním limitem 25 IU/ml.

(modifikovaná populace všech zařazených pacientů), byly prokázány míry SVR 61 % až 67 % ve skupinách s přípravkem Victrelis ve srovnání s 22 % v kontrolní skupině PR48.

Dosažení SVR bylo spojeno s odpovědí subjektu na léčbu peginterferonem alfa-2b a ribavirinem, ať již definovanou klasifikací odpovědi na předchozí léčbu, nebo snížením HCV-RNA v TW 4 (viz Tabulka 7). Odpověď v TW 4 byla silnějším prediktorem SVR ve srovnání s odpovědí na předchozí léčbu a umožnila stanovení reaktivity subjektu na interferon.

Tabulka 7
Setrvalá virologická odpověď (SVR)*, konec léčby (EOT) a míry relapsů u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba**

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
Všechny subjekty[§]	SVR ^{††} % (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)
	Relaps ^{**} %, (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)
Odpověď na předchozí léčbu	Předchozí částeční respondenti***	SVR ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	18 (6/28)	14 (5/35)
	Pacienti s předchozím relapsem[†]	SVR ^{††} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)
		EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)
Vstupní odpověď* (Snížení virové nálože)	< 1-log₁₀ pokles	SVR ^{††} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)
	≥ 1-log₁₀ pokles	SVR ^{††} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)

* Celkový analyzovaný soubor (Full Analysis Set, FAS) sestával ze všech randomizovaných subjektů (N=403), které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (peginterferon alfa-2b, ribavirin nebo Victrelis). Průměrný věk randomizovaných pacientů byl 52,7 let. Rasové zastoupení subjektů bylo následující: 25 % bílá rasa, 12 % černá rasa, 1 % asijská, 1 % smíšená rasa, < 1 % rodilí Havajané nebo jiní pacifičtí ostrované. Zastoupení subjektů podle pohlaví bylo 67 % muži a 33 % ženy.

** Míra relapsu byla hodnocena poměrem subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (End of Follow-up, EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT, a u kterých nechyběly údaje EOF.

*** Předchozí částečný respondenti = subjekt, který nedosáhl SVR po alespoň 12 týdnech předchozí léčby peginterferonem alfa a ribavirinem, ale měl během týdne 12 pokles HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ a měl detekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT).

† Pacient s předchozím relapsem = subjekt, který nedosáhl SVR po alespoň 12 týdnech předchozí léčby peginterferonem alfa a ribavirinem, ale měl nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby.

‡ Jedenáct subjektů nemělo hodnocení v TW 4 (HCV-RNA) a nebyly zahrnuty do výsledků odpovědi při použití úvodní fáze (Lead-in).

†† SVR: definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická HCV-RNA v týdnu následného sledování (FW) 24. Pokud byly po FW 24 k dispozici další hodnoty HCV-RNA, byla použita poslední dostupná

¹ V klinických studiích byla hodnota HCV-RNA v plazmě měřena pomocí testu Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml a kvantifikačním limitem 25 IU/ml.

hodnota po FW 24. Pokud tyto hodnoty nebyly během a po FW 24 k dispozici, byla použita hodnota FW 12. Míry SVR s přístupem „chybějící = selhání“ byly 17/80 [21,3 %] pro PR48, 94/162 [58,0 %] pro Victrelis-RGT, 106/161 [65,8 %] pro Victrelis-PR48.

[§] Počet subjektů s cirhózou je omezen (kde z celkového počtu 49 subjektů bylo 39 subjektů léčeno přípravkem Victrelis).

Setrvalá virologická odpověď (SVR) u pacientů léčených podobnou léčbou až do léčebného týdne 36

Tabulka 8 ukazuje trvalou virologickou odpověď u léčebného ramene pacientů, u kterých selhala předchozí léčba, kteří byli časnými respondenty a pozdními respondenty, dostávajících až do léčebného týdne 36 podobnou léčbu.

Tabulka 8

Setrvalá virologická odpověď (SVR), konec léčby (EOT) a relapsy u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba (časné a pozdně reagující)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Bodový odhad rozdílu (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95 % CI]
Časné reagující (N=144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	93,6 (72/73)	-
Relaps %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Pozdně reagující (N=75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relaps %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Jako konzervativní opatření vzhledem k omezeným údajům u léčby dříve léčených-časné reagujících pacientů, se doporučuje prodloužit celkové trvání léčby na 48 týdnů v porovnání s testovanými 36 týdny celkového trvání léčby (testovaná KOT), s 12 týdny konsolidační fáze s peginterferonem a ribavirinem po skončení léčby trojkombinací v týdnu 36.

Klinické hodnocení s peginterferonem alfa-2a v léčbě dříve léčených pacientů dávala konzistentní výsledky, ve srovnání s klinickým hodnocení P05101 (viz bod 4.4).

Pacienti, u kterých selhala předchozí léčba: předchozí non-respondenti, částeční respondenti a pacienti s relapsy při léčbě interferonem a ribavirinem

PROVIDE (P05514) byla otevřená jednoramenná studie s přípravkem Victrelis 800 mg perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/týden subkutánně a ribavirin dávky v závislosti na základě hmotnosti (600 - 1 400 mg dvakrát denně) perorálně rozděleno do dvou denních dávek] u dospělých subjektů s chronickou hepatitidou C (HCV) genotypu 1, které nedosáhly SVR v PR kontrolních ramenech během předchozí fáze 2 a 3 studií s kombinovanou terapií přípravkem Victrelis. Subjekty, které byly zařazeny do studie PROVIDE během dvou týdnů po poslední dávce PR v mateřské studii, dostávaly Victrelis 800 mg třikrát denně + PR po dobu 44 týdnů. Subjekty, které nemohly být zařazeny do této studie během dvou týdnů, dostávaly PR po dobu 4 týdnů a následně přípravek Victrelis 800 mg třikrát denně + PR po dobu 44 týdnů. Všechny subjekty, které byly non-respondenty v mateřské studii, dostávaly v PROVIDE PR po dobu 4 týdnů a následně přípravek Victrelis 800 mg třikrát denně + PR po dobu 44 týdnů.

Subjekty zahrnovaly 62 % (104/168) genotypu 1a a 38 % (63/168) genotypu 1b. Deset procent subjektů (17/168) bylo s cirhózou, včetně 3 (6 %) předchozích non-respondentů, 2 (7 %) pacientů s předchozími relapsy a 12 (14 %) předchozích částečných respondentů.

Míry SVR u subjektů, které dostaly alespoň jednu dávku jakéhokoli ze zkoumaných léčiv (Intent-to-Treat populace) jsou uvedeny v Tabulce 9. Míry SVR u těch, které dostaly alespoň jednu dávku přípravku Victrelis (tj. nepočítaje pacienty, kteří přerušili během období zahájení léčby PR) jsou 41 % u non-respondentů, 67 % u částečných respondentů a 96 % u pacientů s relapsy.

Tabulka 9

Setrvalá virologická odpověď (SVR)*, konec léčby (EOT) a relapsy** - míry u subjektů, u kterých selhala předchozí léčba

	Non-respondenti*** v mateřské studii (52)	Částeční respondenti**** v mateřské studii (85)	Pacienti s relapsy† v mateřské studii (29)	Všichni (168)
SVR§ % (n/N)	38 % (20/52)	67 % (57/85)	93 % (27/29)	63 % (106/168)
EOT % (n/N)	44 % (23/52)	82 % (70/85)	97 % (28/29)	73 % (123/168)
Relaps** % (n/N)	13 % (3/23)	15 % (10/67)	0 % (0/27)	11 % (13/119)

*Populace všech zařazených pacientů [Intent-to-Treat (ITT)] pro analýzu SVR se skládala ze všech subjektů (N=168), které užily nejméně jednu dávku kteréhokoli hodnoceného léčiva (peginterferon alfa-2b, ribavirin nebo Victrelis). Rasové zastoupení subjektů bylo následující: 84 % bělochů, 13 % černochů, 2 % Asiatů a 1 % ostatní. Zastoupení subjektů podle pohlaví bylo 67 % mužů a 33 % žen.

** Míra relapsu byla hodnocena poměrem subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT, a u kterých nechyběly údaje při EOF.

*** Non-respondent: subjekt, který měl během léčebného týdne 12 s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem pokles HCV-RNA méně než 2-log₁₀.

**** Částečný respondent: subjekt, který nedosáhl SVR po alespoň 12 týdnech předchozí léčby peginterferonem alfa a ribavirinem, ale měl během týdne 12 pokles HCV-RNA ≥ 2 log₁₀ a měl detekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT).

† Pacient s relapsy: subjekt, který nedosáhl SVR po alespoň 12 týdnech předchozí léčby peginterferonem alfa a ribavirinem, ale měl nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby.

§ SVR: definována jako nedetekovatelná¹ nebo zmatková HCV-RNA v týdnu následného sledování (FW) 24. Pokud byly po FW 24 k dispozici další hodnoty HCV-RNA, byla použita poslední dostupná hodnota po FW 24. Pokud tyto hodnoty nebyly během a po FW 24 k dispozici, byla použita hodnota FW 12.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Tři roky trvající studie spočívající v následném sledování subjektů, které pomocí režimu založeného na přípravku Victrelis dosáhly setrvalé virologické odpovědi (SVR), prokázala, že u > 99% (693/696) pacientů se SVR udržela (žádný relaps) po celou dobu sledování (medián trvání 3,4 roku).

Exploratorní farmakogenomická analýza IL28B klinických hodnocení přípravku Victrelis fáze 3

Genetická varianta poblíž genu kódujícího interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860, změna C na T) je silným prediktorem odpovědi na peginterferon alfa-2b/ribavirin. *IL28B* rs12979860 byl genotypizován u 653 z 1 048 (62 %) subjektů ve SPRINT-2 (dříve neléčení) a 259 z 394 (66 %) subjektů v RESPOND-2 (selhání předchozí léčby) [viz bod 5.1 ohledně popisu klinického hodnocení]. Výsledky této retrospektivní analýzy podskupin je nutné brát s rezervou kvůli malé velikosti vzorku a kvůli možným rozdílům populací v podstudii oproti celkové populaci studie.

Stupeň přidané hodnoty přípravku Victrelis k terapii dvojkombinací u C/C pacientů bude záviset na pravděpodobnosti dosažení SVR při samotné terapii dvojkombinací. U C/C pacientů užívajících léčbu

¹ V klinických studiích byla hodnota HCV-RNA v plazmě měřena pomocí testu Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml a kvantifikačním limitem 25 IU/ml.

trojkombinací mělo nedetekovatelnou HCV-RNA v TW 8 89 % poprvé léčených pacientů a byli způsobilí ke kratšímu trvání léčby ve srovnání s 52 % poprvé léčených non-C/C pacientů.¹

Tabulka 10
Míry trvalé virologické odpovědi (SVR) tříděné dle genotypu *IL28B* rs12979860

Klinické hodnocení	Genotyp <i>IL28B</i> rs12979860	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (dříve neléčené subjekty)	C/C	78 (50/64)	82 (63/77)	80 (44/55)
	C/T	28 (33/116)	65 (67/103)	71 (82/115)
	T/T	27 (10/37)	55 (23/42)	59 (26/44)
RESPOND-2 (subjekty, u nichž předchozí léčba selhala)	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 (15/18)

*Viz bod 5.1, popis klinického hodnocení pro každé léčebné rameno.

Zda může časná virová odpověď na léčbu a/nebo genotyp *IL28B* spolehlivě identifikovat ty pacienty, kteří pravděpodobně nebudou mít významný přínos z léčby boceprevirem (vyšší míra SVR nebo krátké trvání léčby) spolu s dvojkombinací, podléhá v současné době výzkumu.

Snížení dávky ribavirinu versus podávání erythropoetinu při léčbě anémie u dosud neléčených subjektů

Byla provedena randomizovaná, otevřená studie s paralelní větví (N 06086) s cílem porovnat dvě strategie léčby anémie (podávání erythropoetinu versus snížení dávky ribavirinu) u 687 subjektů, včetně 60 pacientů s cirhózou, s dosud neléčenou chronickou hepatitidou C (CHC) genotypu 1, u kterých se během léčby přípravkem Victrelis 800 mg perorálně třikrát denně v kombinaci s PR [peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/týden subkutánně a ribavirin dávkován na základě hmotnosti (600 – 1 400 mg dvakrát denně) perorálně rozděleno do dvou denních dávek] vyskytla anémie.

Pokud sérové koncentrace hemoglobinu dále klesaly na ≤ 8,5 g/dl, subjekty mohly být léčeny dalšími protianemickými intervencemi, včetně použití erythropoetinu nebo snížení dávky ribavirinu.

Míry dosažené trvalé virologické odpovědi (SVR) u subjektů randomizovaných do skupiny se snížením dávky ribavirinu a do skupiny, již se podával erythropoetin, byly srovnatelné.

Tabulka 11
Setrvalá virologická odpověď (SVR)* a míry relapsů† při snížení dávky ribavirinu versus podávání erythropoetinu při léčbě anémie u dosud neléčených subjektů

	Subjekty randomizované do skupiny se snížením dávky ribavirinu (N=249)	Subjekty randomizované do skupiny, již se podával erythropoetin (N=251)
SVR* % (n/N)	71,5 % (178/249)	70,9 % (178/251)
Relaps † % (n/N)	9,7 % (19/196)	9,6 % (19/197)

* Celkový analyzovaný soubor (Full Analysis Set, FAS) sestával ze všech subjektů, u kterých se vyskytla anémie (sérový hemoglobin v době léčby přibližně ≤ 10 g/dl) a jež byly randomizovány buď do skupiny se snížením dávky ribavirinu nebo do skupiny, již se podával erythropoetin (N=500). Průměrný věk randomizovaných subjektů byl 49 let. Rasové zastoupení subjektů bylo následující: 77 % bělochů, 19 % černochů a 4 % ostatní. Zastoupení subjektů podle pohlaví bylo 37 % mužů a 63 % žen.

¹ V klinických hodnoceních byla HCV-RNA v plazmě stanovena s použitím analýzy Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml. a limitem kvantifikace 25 IU/ml.

[†] Míra relapsu byla hodnocena poměrem subjektů s nedetekovatelnou HCV-RNA na konci léčby (EOT) a detekovatelnou HCV-RNA na konci období následného sledování (EOF) u subjektů, u kterých byla nedetekovatelná při EOT, a u kterých nechyběly údaje při EOF.

[‡] SVR: definována jako nedetekovatelná¹ plazmatická HCV-RNA v týdnu následného sledování (FW) 24. Pokud byly po FW 24 k dispozici další hodnoty HCV-RNA, byla použita poslední dostupná hodnota po FW 24. Pokud tyto hodnoty nebyly během a po FW 24 k dispozici, byla použita hodnota FW 12. Míry SVR s přístupem „chybějící = selhání“ byly podobné těm v tabulce: 69,9 % (174/249) pro subjekty randomizované do skupiny se snížením dávky ribavirinu; 68,5 % (172/251) pro subjekty randomizované do skupiny, jíž se podával erythropoetin.

U 77 subjektů byla při léčbě anemie v 5 a více krocích snížena dávka ribavirinu. U většiny těchto subjektů (n=54) byla nejnižší dávka ribavirinu podávaná nejméně po dobu 14 dní ≥ 600 mg/den. Omezenému počtu subjektů (n=12) bylo po dobu nejméně 14 dní podáváno ≤ 200 mg/den ribavirinu.

Míra ukončení léčby v důsledku anemie byla 2 % (5/249) u subjektů randomizovaných do skupiny se snížením dávky ribavirinu a 2 % (6/251) u subjektů randomizovaných do skupiny, jíž se podával erythropoetin. Míra transfuze byla 4 % (10/249) u subjektů randomizovaných do skupiny se snížením dávky ribavirinu a 2 % (5/251) u subjektů randomizovaných do skupiny, jíž se podával erythropoetin.

Podávání látek stimulujících tvorbu erytrocytů bylo spojeno se zvýšeným rizikem vzniku tromboembolických příhod, včetně plicní embolie, akutního infarktu myokardu, cerebrovaskulární příhody a hluboké žilní trombózy.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Victrelis pro jednu nebo více podskupin pediatrické populace s chronickou virovou hepatitidou C (informace o použití u dětí viz bod 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Boceprevir byl po perorálním podání absorbován s mediánem T_{max} 2 hodiny. AUC, C_{max} a C_{min} v ustáleném stavu se zvyšovaly méně než na dávce závislým způsobem a individuální expozice se vzájemně významně překrývaly při 800 mg a 1 200 mg, což ukazovalo na sníženou absorpci při vyšších dávkách. Akumulace je minimální a farmakokinetického ustáleného stavu je dosaženo za přibližně 1 den dávkování třikrát denně.

U zdravých subjektů, které byly léčeny 800 mg třikrát denně samostatně, byla expozice bocepreviru charakterizována AUC(τ) 6 147 ng.hod/ml, C_{max} 1 913 ng/ml a C_{min} 90 ng/ml. Farmakokinetické výsledky byly u zdravých jedinců a jedinců s HCV infekcí podobné.

Absolutní biologická dostupnost přípravku Victrelis nebyla zkoumána.

Vliv jídla na perorální absorpci

Přípravek Victrelis se má podávat s jídlem. Jídlo zvyšuje expozici bocepreviru až o 60 % v případě dávky 800 mg třikrát denně při podávání s jídlem oproti stavu nalačno. Biologická dostupnost bocepreviru nezávisí na typu jídla (např. tučné oproti jídlu s nízkým obsahem tuku), nebo na tom, zda byl užit 5 minut před jídlem, v průběhu jídla, nebo bezprostředně po skončení jídla.

¹ V klinických studiích byla hodnota HCV-RNA v plazmě měřena pomocí testu Roche COBAS Taqman s detekčním limitem 9,3 IU/ml a kvantifikačním limitem 25 IU/ml.

Distribuce

Boceprevir má v ustáleném stavu průměrný zdánlivý distribuční objem (V_d/F) přibližně 772 l. Vazba na lidské plazmatické proteiny je přibližně 75 % po jediné dávce přípravku Victrelis 800 mg.

Boceprevir je podáván ve formě směsi obsahující zhruba stejné množství dvou diastereomerů, které rychle přecházejí do plazmy. V ustáleném stavu je poměr expozice oběma diastereomerům přibližně 2:1, přičemž převažující diastereomer je farmakologicky účinný.

Biotransformace

Studie *in vitro* ukazují, že boceprevir podléhá primárně metabolismu prostřednictvím dráhy zprostředkované aldo-ketoreduktázou (AKR) a mění se na metabolity - redukované ketony, které nejsou proti HCV účinné. Po perorálním podání jediné dávky 800 mg ^{14}C -bocepreviru byly převládajícími cirkulujícími metabolity směs diastereomerů redukovaných ketonů s průměrnou expozicí, která je přibližně 4krát vyšší než expozice bocepreviru. Boceprevir také podléhá menší měrou oxidativnímu metabolismu zprostředkovanému CYP3A4/5.

Eliminace

Boceprevir je vylučován s průměrným plazmatickým poločasem ($t_{1/2}$) přibližně 3,4 hodiny. Boceprevir má průměrnou clearance z celého těla (CL/F) přibližně 161 l/hod. Po jediné perorální dávce 800 mg ^{14}C -bocepreviru bylo přibližně 79 % této dávky vyloučeno stolicí a 5 % močí, s přibližně 8 % a 3 % podaného značeného uhlíku vyloučeného jako boceprevir ve stolicí a moči. Údaje ukazují, že boceprevir je eliminován primárně játry.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Ve studii pacientů s různým stupněm stabilní chronické poruchy funkce jater (mírné, středně závažné a závažné) nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetických parametrů a nebyla doporučena žádná úprava dávkování. O dalších informacích o používání přípravku Victrelis u pacientů s pokročilou chorobou jater viz bod 4.4.

Porucha funkce ledvin

Mezi zdravými subjekty a pacienty s terminálním selháním ledvin (ESRD) nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetických parametrů. Boceprevir se nevylučuje dialýzou. U těchto pacientů a pacientů s jakýmkoli stupněm poškození ledvin není nutná úprava dávkování.

Pohlaví

U dospělých pacientů nebyly v klinických hodnoceních fáze III zaznamenány žádné rozdíly farmakokinetiky související s pohlavím.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza přípravku Victrelis ukázala, že rasa nemá žádný zjevný vliv na expozici.

Věk

Populační farmakokinetická analýza přípravku Victrelis ukázala, že věk nemá žádný zjevný vliv na expozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V *in vitro* studiích psích Purkyňových vláken prodlužoval boceprevir délku akčního potenciálu v nepřímé závislosti na tepové frekvenci; klinický význam zůstává nejistý.

Ve studiích toxicity opakovaných dávek byla u přípravku boceprevir u potkanů při systémových expozicích nižších než u lidí při doporučených lidských terapeutických dávkách prokázána degenerace varlat. Tento jev není pozorován u myší nebo u opic.

Boceprevir nebyl genotoxický v baterii *in vitro* nebo *in vivo* testů, včetně testů bakteriální mutagenity, testů s lidskými lymfocyty z periferní krve a mikronukleových testů u myší.

Ve 2letých studiích karcinogenity nebyla pozorována žádná karcinogenita, avšak u myší byla pozorována zvýšená incidence hepatocelulárních adenomů, která však nebyla statisticky signifikantní při systémových expozicích převyšujících 5,7násobně doporučenou terapeutickou dávku používanou u lidí. U potkanů nebyly pozorovány žádné karcinomy nebo adenomy. Hepatocelulární nádory jsou považovány za podmíněné enzymatickou indukci, a proto nejsou pro lidi relevantní.

U bocepreviru/materiálu odvozeného z léku bylo prokázáno, že prostupuje do mléka laktujících potkaních samic. Expozice bocepreviru u kojených dětí se u člověka odhaduje na méně než 1 % dávky.

U potkanů boceprevir indukoval reverzibilní účinek na fertilitu a časný embryonální vývoj u samic při expozici rovnající se 1,2krát lidské expozici v doporučené terapeutické dávce. Snížená fertilita byla také pozorována u potkanů samců, nejpravděpodobněji jako následek testikulární degenerace (u myší nebo opic nebyla pozorována testikulární degenerace). Bylo také prokázáno, že při hladině toxické pro matku, boceprevir nemá vliv na embryo nebo nemá teratogenní potenciál u potkanů i u králíků.

Data získaná u mladých potkanů napovídají, že farmakokinetický profil bocepreviru se může lišit od dospělých potkanů, pravděpodobně kvůli nezralosti některých metabolických cest. Žádná klinická data týkající se dětské expozice nejsou dostupná (viz bod 4.2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Natrium-lauryl-sulfát
Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Předbobtnalý škrob
Magnesium-stearát

Obal tobolky:

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Červený potisk obsahuje:

Šelak
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávání lékárníkem

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávání pacientem

- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) až do uplynutí doby použitelnosti.

NEBO

- Uchovávejte mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce, pokud mezitím neuplyne doba použitelnosti. Po uplynutí této doby se léčivý přípravek musí zlikvidovat.

Uchovávejte v blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní polychlortrifluorethylen/PVC/Al blistry obsahující 4 tvrdé tobolky v jedné blistrové dutině. Každá blistrová dutina je zatavena odtrhávací fólií (přičemž v jednom blistru jsou 3 dutiny) a zabalena.

Velikosti balení: krabička po 84 tvrdých tobolkách a vícenásobné balení obsahující 336 (4 balení po 84) tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 1BB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. července 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. února 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni lékaři, u kterých se očekává, že budou přípravek více než předepisovat nebo používat, obdrželi při uvedení přípravku na trh odborný edukační balíček pro poskytovatele zdravotní péče obsahující následující:

- Edukační materiály pro lékaře
- Souhrn údajů o přípravku (plná verze)
- Příbalová informace

Edukační materiály pro lékaře mají obsahovat následující klíčové prvky:

- Podrobné informace o riziku vzniku hematologických onemocnění (zejména anemie) spojené s užíváním přípravku Victrelis, stávající z faktického popisu hematologických poruch z hlediska frekvence a doby vzniku a spojenými klinickými symptomy.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OPAKU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější karton s Blue Box

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Victrelis 200 mg tvrdé tobolky
boceprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje boceprevirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícenásobné balení: 336 (4 balení po 84) tvrdých tobolek
84 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ



Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepromačkávejte blíst.
Užívejte s jídlem.
Užívejte třikrát denně; ráno, v poledne a večer.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávání lékárníkem

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávání pacientem

- Uchovávejte v chladničce až do uplynutí doby použitelnosti.

NEBO

- Uchovávejte mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce, pokud mezitím neuplyne doba použitelnosti.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČISLA

EU/1/11/704/001 336 tvrdých tobolek
EU/1/11/704/002 84 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lct

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Victrelis

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní karton – bez Blue Box

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Victrelis 200 mg tvrdé tobolky
boceprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje boceprevirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu.
Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

84 tvrdých tobolek. Součást vícenásobného balení, nesmí se prodávat odděleně

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ



Perorální podání.
Nepromačkávejte blístř.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

- Uchovávejte v chladničce až do uplynutí doby použitelnosti.

NEBO

- Uchovávejte mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce, pokud mezitím neuplyne doba použitelnosti.

Uchovávejte v blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/704/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vitrelis

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Victrelis 200 mg tvrdé tobolky
boceprevirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ



Otevřete zde

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Victrelis 200 mg tvrdé tobolky boceprevirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Victrelis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Victrelis užívat
3. Jak se přípravek Victrelis užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Victrelis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Victrelis a k čemu se používá

Co je přípravek Victrelis

Přípravek Victrelis obsahuje léčivou látku boceprevir, která pomáhá bojovat proti viru vyvolávajícímu infekční hepatitidu C tím, že zastavuje množení viru. Přípravek Victrelis se musí vždy užívat spolu s dvěma dalšími léky. Ty se nazývají peginterferon alfa a ribavirin. Přípravek Victrelis se nesmí užívat samostatně.

K čemu se přípravek Victrelis používá

Přípravek Victrelis se v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem používá k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C u dospělých (také zvané HCV infekce).

Přípravek Victrelis se může používat u dospělých, kteří dříve neprodělali léčbu HCV infekce, nebo kteří dříve užívali léky zvané „interferony“ a „pegylované interferony“.

Jak přípravek Victrelis působí

Přípravek Victrelis inhibuje přímou replikaci viru, a tímto způsobem přispívá ke snížení množství viru hepatitidy C ve Vašem těle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Victrelis užívat

Neužívejte přípravek Victrelis v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem, jestliže:

- jste **alergický(á)** na boceprevir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jste **těhotná**
- trpíte onemocněním zvaným „autoimunitní hepatitida“
- užíváte bepridil, pimoqid, lurasidon, perorálně podávaný midazolam, perorálně podávaný triazolam, simvastatin, lovastatin, alfuzosin, silodosin, léky s námelovými alkaloidy (jako například dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin nebo methylergometrin), lumefantrin, halofantrin, kvetiapin nebo inhibitory tyrosinkinázy.

Jestliže pro Vás platí něco z výše uvedeného, neužívejte přípravek Victrelis. Jestliže si nejste jistý(á), poraďte se před užíváním přípravku Victrelis se svým lékařem nebo lékárníkem.

Připomínka: Před zahájením užívání přípravku Victrelis si, prosím, přečtěte také bod „Neužívejte“ v příbalové informaci peginterferonu alfa a ribavirinu.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- se u Vás někdy vyskytla krevní porucha jako je **anemie** (pokud nemáte dostatek zdravých červených krvinek, které v těle přenášejí kyslík)
- se u Vás někdy vyskytla krevní porucha, jako je neutropenie (nedostatek určitého typu bílých krvinek). Neutropenie ovlivňuje schopnost těla bojovat s infekcí
- se u Vás někdy vyskytla krevní porucha, jako je pancytopenie (kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek)
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B. Váš lékař by Vás mohl chtít více sledovat
- máte selhání jater
- máte další **jaterní** problémy kromě infekce virem hepatitidy C
- jste **HIV** pozitivní (virus lidské imunodeficiency) nebo jste někdy měl(a) jinou poruchu imunitního systému
- Vám byl transplantován orgán
- máte hepatitidu C jiného genotypu než genotyp 1
- jste pacient, u kterého dříve selhala léčba inhibitory HCV proteázy
- máte Vy nebo někdo ve Vaší rodině nepravidelnou srdeční akci, zejména stav zvaný „prodloužení QT“
- máte nízkou hladinu draslíku v krvi (hypokalemii)

Jestliže pro Vás platí něco z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užíváním přípravku Victrelis se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během užívání kombinace přípravku Victrelis s ribavirinem a peginterferonem alfa byly hlášeny závažné alergické reakce. Prosím, přečtěte si bod "Možné nežádoucí účinky" pro více informací.

Testy

Váš lékař Vám bude provádět pravidelné krevní testy. Tyto krevní testy se provádějí z mnoha důvodů:

- aby Váš lékař věděl, zda je u Vás léčba účinná
- na pomoc v rozhodnutí Vašeho lékaře o tom, jak dlouho budete přípravek Victrelis užívat
- ke sledování nežádoucích účinků.

Další léčivé přípravky a přípravek Victrelis

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky.

Přípravek Victrelis neužívejte obzvláště tehdy, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- alfuzosin a silodosin – používané k léčbě příznaků zvětšené prostaty
- bepridil – používá se k léčbě srdečních problémů
- pimoqid nebo lurasidon – používá se k léčbě psychických problémů
- perorálně podávaný midazolam nebo perorálně podávaný triazolam – sedativa (zklidňující přípravky) podávaná ústy
- statiny (léčivé látky snižující hladinu cholesterolu v krvi) – simvastatin nebo lovastatin
- léky s námelovými alkaloidy, jako je dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin nebo methylelrgometrin - používané k léčbě migrén a tzv. klastrových bolestí hlavy
- lumefantrin a halofantrin – antimalarika (k léčbě malárie)

- kvetiapin – používá se k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a depresivní poruchy
- inhibitory tyrosinkinázy – používané jako protinádorové léky

Pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků, přípravek Victrelis neužívejte. Jestliže si nejste jistý(á), poraďte se před užíváním přípravku Victrelis se svým lékařem nebo lékárníkem.

Také informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte některé z následujících léků:

- antikoncepce - drospirenon
- léky indukující CYP3A4 (jako jsou antibiotika – rifampicin a léky proti křečím - karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)
- antiarytmika (přípravky proti poruchám srdečního rytmu) – amiodaron, chinidin
- antimikrobiální lék – pentamidin
- některá neuroleptika (antipsychotika)
- antimykotika (protiplísňové přípravky) - ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (přípravky používané k léčbě HIV infekce a AIDS) - efavirenz, etravirin
- inhibitory HIV proteázy (přípravky používané k léčbě HIV infekce a AIDS) - atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- intravenózní sedativa (zklidňující přípravky podávané nitrožilně) - benzodiazepiny (např. alprazolam, midazolam, triazolam)
- imunosupresiva (přípravky potlačující imunitní reakce) - takrolimus, sirolimus, cyklosporin
- vybrané statiny - atorvastatin nebo pravastatin
- methadon
- hormonální substituční léčba – přípravky na bázi estrogenů
- léky používané ke snížení krevního tlaku – blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nifedipin, verapamil)
- léky používané k léčbě příznaků zvětšené prostaty – doxazosin a tamsulosin
- warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisty vitamínu K používané k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Těhotenství a kojení

Vzhledem k užívání přípravku Victrelis s ribavirinem je nutné zamezit těhotenství. Ribavirin může být pro nenarozené dítě velice škodlivý. Proto, pokud je zde jakákoli možnost otěhotnění, Vy i Váš partner musíte přijmout během sexuální aktivity **speciální opatření**:

- pokud jste **žena** v plodném věku, která užívá ribavirin:
musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců poté, co byla léčba ukončena. Během užívání ribavirinu a po dobu 4 měsíců poté, co byla léčba ukončena, musíte používat účinnou antikoncepci. To má být prodiskutováno s Vaším lékařem.
- pokud jste **muž**, který užívá ribavirin:
neprovazujte pohlavní styk s těhotnou ženou, bez toho aniž byste použil **kondom**. Tím se sníží možnost zanechání zbytků ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí mít udělán těhotenský test každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. Během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců poté, co byla léčba ukončena, musíte Vy nebo Vaše partnerka používat účinnou antikoncepci. To má být prodiskutováno s Vaším lékařem.

Je možné, že boceprevir je vylučován do lidského mateřského mléka. Pokud kojíte, Váš lékař Vám doporučí, abyste kojení ukončila nebo přerušila užívání přípravku Victrelis.

Přípomínka: Před zahájením užívání přípravku Victrelis si prosím přečtěte také bod „Těhotenství a kojení” v příbalové informaci u peginterferonu alfa a ribavirinu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Victrelis neovlivňuje schopnost řídit nebo používat nástroje a obsluhovat stroje. Nicméně při použití kombinované léčby přípravkem Victrelis, peginterferonem alfa a ribavirinem můžete cítit únavu, pocit na omdlení, točení hlavy, změny krevního tlaku, zmatenost nebo problémy se zrakovou ostrostí (zamlžené vidění). Jestliže k tomu dojde, neřídte, ani neobsluhujte jakékoli nástroje a stroje.

Přípravek Victrelis obsahuje laktózu

Přípravek Victrelis obsahuje laktózu (druh cukru). Jestliže Vám Váš lékař sdělil, že nesnášíte nebo nemůžete strávit některé cukry (máte intoleranci některých cukrů), jako například při dědičné nedostatečnosti laktázy nebo glukózo-galaktózové malabsorpci, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku se svým lékařem.

3. Jak se přípravek Victrelis užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik užívat

Doporučená dávka přípravku Victrelis je 4 tobolky třikrát denně (celkem 12 tobolek za den). Tobolky užívejte ráno, v poledne a večer s hlavním jídlem nebo lehkou svačinou. Užívání bez jídla by mohlo vážně ohrozit úspěch Vaší léčby.

Jak tento léčivý přípravek užívat

- Odloupněte fólii a vyjměte tobolku – nevytlačujte tobolku přes blistr, protože vytlačení tobolky skrz balení může tobolku poškodit.
- Užívejte léčivo ústy.
- Tento léčivý přípravek se má užívat s hlavním jídlem nebo lehkou svačinou.
- Přípravek Victrelis se vždy užívá v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem.
- Doba podávání těchto přípravků bude záviset na Vaší odpovědi a léčebném plánu.

Přípomínka: Před tím, než začnete užívat přípravek Victrelis, si prosím přečtěte „Možné nežádoucí účinky” uvedené v příbalových informacích peginterferonu alfa a ribavirinu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Victrelis, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Victrelis, než jste měl(a), poraďte se se svým lékařem nebo jděte rovnou do nejbližší nemocnice na pohotovost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Victrelis

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku a do užití Vaší další dávky zbývá více než 2 hodiny, užijte vynechanou dávku s jídlem. Potom pokračujte v užívání svých tobolek jako obvykle.

- Pokud však do užití Vaší další dávky zbývá méně než 2 hodiny, zapomenutou dávku vynechte.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli otázky jak postupovat, poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Victrelis

Nepřestávejte užívat přípravek Victrelis, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, protože Vaše léčba nemusí fungovat.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při užívání tohoto léku se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

Přestaňte užívat přípravek Victrelis a vyhledejte okamžitě svého lékaře, jestliže se u Vás objeví jakékoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete potřebovat neodkladnou lékařskou péči:

- obtíže s dýcháním nebo polykáním, sípání, kopřivka, svědění, otok obličeje, očí, rtů, jazyka nebo hrdla – jsou to známky alergické reakce.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

Celkové poruchy: bolest hlavy; třesavka, horečka; pocit na zvracení (nauzea); příznaky podobné chřipce; pocit závratě; nedostatek energie; nespavost; snížení chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti; dušnost

Ústa, nos nebo hrdlo: kašel; sucho v ústech; zvláštní chuť

Kůže a vlasy: suchá kůže, svědění, vyrážka; vypadávání vlasů nebo zeslabení vlasů

Klouby a svaly: neobvyklá slabost; bolestivé, oteklé klouby; bolesti svalů a nezpůsobené námahou

Žaludek a střevo: průjem; zvracení

Psychické poruchy: pocit úzkosti; pocit velkého smutku nebo méněcennosti (deprese); pocit podrážděnosti, napětí a neklidu

Krev: nízký počet červených krvinek (anemie), snížení počtu červených krvinek – příznaky mohou zahrnovat pocit únavy, bolest hlavy, námahovou dušnost; nízký počet neutrofilů (neutropenie), snížení počtu bílých krvinek – příznaky mohou zahrnovat četnější infekce než obvykle – včetně horečky, závažné zimnice, bolesti v krku nebo vředů v ústech

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

Celkové poruchy: třes; omdlení; obtíže s dýcháním; pocit žízně; obtíže se spaním; pulzující bolest hlavy; obecný pocit nepohody; pocit jako byste se točil(a)

Oči nebo uši: suché oči; ušní šelest; změny vidění

Ústa, nos nebo hrdlo: bolesti v ústech, bolesti zubů; bolest při polykání; krvácení z nosu, ucpaný nos; poruchy čichu; bolestivá a vyvýšená ložiska v ústech; pocit velké žízně se suchostí v ústech nebo suchou kůží; otoky štítné žlázy, krku nebo hlasivek; snížená činnost štítné žlázy; boláky nebo otok v ústech, pálivý pocit na jazyku; pocit tlaku nebo plnosti nosu, tváří a za očima – někdy s pulzující bolestí, horečkou nebo pocitem ucpaného nosu (sinusitida – zánět vedlejších nosních dutin)

Kůže a vlasy: opary na rtech, brnění nebo znecitlivění kůže; pokles citlivosti nebo hmatu; kožní vyrážka, skvrnitá kožní vyrážka, červená kůže; červená vyvýšená kožní vyrážka někdy doprovázená puchýři naplněnými hnisem; horká, citlivá a červená kůže, někdy s horečkou a zimnicí, zvýšené pocení; kožní onemocnění se silnými červenými skvrnami – často se svědivými šupinami

Klouby a svaly: svalové křeče; pocit únavy, svalová slabost, pocit chladu; bolest zad, bolest krku, bolest v rukou nebo nohou

Žaludek a střevo: bolest žaludku a na horní pravé straně břicha nebo zad; pálivý pocit v žaludku, nevolnost od žaludku; pocity nafouknutí, říhání

Řiť: větry (plynatost); hemoroidy; obtíže s vyprazdňováním stolice (zácpa)

Močové poruchy: častější nucení k močení než obvykle

Sexuální poruchy: snížení libida; obtíže s dosažením nebo udržením erekce

Psychické poruchy: změny nálady; pocit rozrušení; ztráta paměti, obtíže se soustředěním

Hrudník: obtíže s dýcháním; tlak na hrudi, bolest na hrudi; pocit tíhy na hrudi s obtížemi s dýcháním nebo pískoty

Srdce nebo krevní oběh: rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce; vysoký nebo nízký krevní tlak

Krev: pokles počtu krevních destiček – příznaky mohou zahrnovat krvácení nebo snazší tvorbu modřin než obvykle; vysoké krevní hladiny cukru (glukózy) v krvi; vysoké krevní hladiny triglyceridů v krvi; vysoké krevní hladiny kyseliny močové v krvi; kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek (pancytopenie); závažný pokles počtu neutrofilů (agranulocytóza)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

Celkové poruchy: točení hlavy, artritida (zánět kloubů); zvýšený sklon ke krvácení; otok mízních uzlin na krku nebo v podpaží nebo v třísle; intenzivní pálivá nebo bodavá bolest; vyšší citlivost na světlo, zvuky, které jsou vnímány, nebo změny chuti jídla; diabetes (cukrovka)

Oči nebo uši: překrvené oční spojivky (růžové oko); bolest oka; hluchota; obtíže se sluchem; otok očních víček; zvýšené slzení; výtok z uší nebo očí; abnormální pocity okolo očí, červené skvrny na bělmu oka; zežloutnutí očního bělma nebo kůže

Ústa, nos nebo hrdlo: chrapot, suché hrdlo nebo rty; bolestivé nebo krvácející dásně; citlivé zuby nebo bolesti zubů; otok jazyka, změny zbarvení jazyka nebo boláky; puchýřky na jazyku; závažná bolest při polykání; bolesti na hrudi poblíž plicím; bolesti na hrudi zhoršující se s hlubokým nádechem; nekontrolované slinění; zvýšená činnost štítné žlázy

Kůže a vlasy: kopřivka; otevřené boláky; nesnášenlivost tepla; významné zarudnutí obličeje; bledost obličeje; žlutá kůže; vyrážka ze sluníčka; nenormální hojení ran

Horní a dolní končetiny: pocit bolesti, znečtivění, brnění nebo pálení; krevní sraženina v žíle; pocit chladu v rukou nebo nohou; bolestivý zánět kloubů, nejčastěji v noze (dna)

Břícho a střevo: bolesti dolní části břicha; pankreatitida (zánět slinivky břišní)

Močové cesty: bolesti při močení; pálivý pocit při močení nebo obtíže s močením; močení několikrát za noc

Konečník a řiť: svědění v oblasti řitního otvoru; neschopnost vyprazdňování stolice nebo změny barvy stolice; čtenější vyprazdňování střev; krvácení konečníku

Sexuální poruchy: vynechání menstruačního krvácení; silné nebo delší menstruační krvácení; děložní krvácení (např. prodloužené > 7 dnů nebo nadměrné krvácení v nepravidelných nebo častějších intervalech než je normální, krvácení vyskytující se u žen v menopauze nejméně 6 měsíců až 1 rok po ukončení cyklů)

Psychické poruchy: vztek; zaujatý přístup nebo chování; výhružné chování; zneužívání návykových látek, abnormální chování; pocity zmatenosti; myšlenky na sebevraždu; náhlý intenzivní strach nebo obavy; pocity pronásledování; obtíže s řešením problémů

Svaly: bolesti kostí; mírná, rozšířená bolest

Hrudník: zápal plic

Srdce nebo krevní oběh: abnormální a rychlá srdeční činnost; onemocnění srdce vyvolané nedostatečným průtokem krve do srdce

Krev: nízká hladina draslíku v krvi; vysoké krevní hladiny vápníku v krvi

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

Celkové poruchy: potíže s dýcháním a polykáním; nádor štítné žlázy; infekce krve; otok nebo bolest v tělesných orgánech; onemocnění, která vedou ke zvyšující se ochrnutí svalů; onemocnění mozku – příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy a horečku, ochrnutí části těla, zúžlost krku nebo precitlivělost na světlo

Oči nebo uši: bolest ucha

Kůže a vlasy: zarudnutí kůže; bakteriální kožní infekce

Žaludek a střevo: problémy s trávením jídla; zvracení krve; zvracení, průjem a těžká bolest břicha v pravé horní části

Sexuální poruchy: pokles množství spermatu

Psychické poruchy: změny nálady; pocit, že se Vám rozpadá život; vidění, cítění nebo slyšení věcí, které nejsou skutečné (halucinace); myšlenky na sebevraždu, pokus o sebevraždu; šťastné pocity (mánie) následované pocity hlubokého smutku a bezcennosti

Hrudník: dušnost v poloze na zádech; závažné plicní infekce jako pneumonie (zápal plic); ostrá bolest na hrudi, které se zhoršují s dýcháním; bolest za hrudní kostí, která se může šířit do krku a do ramen

Srdce nebo krevní oběh: infarkt myokardu; zástava dýchání; krevní sraženina v nohou nebo rukou; snížení průtoku krve do částí mozku (např. závrať, dvojité vidění nebo slabost obou polovin těla)

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

Kůže a vlasy: Závažná vyrážka, která může být provázena horečkou, únavou, otoky v obličeji nebo lymfatických žláz, zvýšením počtu eosinofilů (typ bílých krvinek), účinky na játra, ledviny nebo plíce (reakce zvaná DRESS); závažné kožní reakce, zahrnující puchýře nebo olupování kůže (reakce zvaná Stevens-Johnsonův syndrom).

Ledviny: poškození ledvin (obvykle vratné po ukončení léčby).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příloze, informací. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Victrelis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávání lékárníkem

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávání pacientem

- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) až do uplynutí doby použitelnosti.

NEBO

- Uchovávejte mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce, pokud mezitím neuplyne doba použitelnosti. Po uplynutí této doby se léčivý přípravek musí zlikvidovat.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Victrelis obsahuje

Léčivou látkou je boceprevirum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje boceprevirum 200 mg.

Pomocnými látkami jsou natrium-lauryl-sulfát, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy, předbobtnalý škrob, magnesium-stearát, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatina a šelak.

Jak přípravek Victrelis vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky se žlutohnědým víčkem s červeným inkoustem vytištěným logem „MSD“ a krémově bílým tělem s červeným inkoustem vytištěným kódem „314“.

Blistry s odtrhávající fólií obsahující 12 tvrdých tobolek (blistrový pruh obsahující 3x4 tobolky).

Velikosti balení: krabička po 84 tvrdých tobolekách a vícenásobné balení obsahující 336 (4 balení po 84) tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 01 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato léčivá byla naposledy revidována MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.