

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Victrelis 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg боцепревир (bocoprevir).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 56 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Всяка капсула има жълтеникавокафяво, непрозрачно капаче с лого „MSD“, отпечатано с червено мастило, и почти бяло, непрозрачно тяло с код „314“, отпечатано с червено мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Victrelis е показан за лечение на хроничен вирусен хепатит С (HCV) генотип 1 в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин при възрастни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, които не са лекувани преди това, или не са се повлияли от предшестващо лечение (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Victrelis трябва да се започне и проследява от лекар, с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Victrelis трябва да се прилага в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Преди започване на лечение с Victrelis трябва да се направи справка с Кратка характеристика на продукта на пегинтерферон алфа и рибавирин (ПР).

Препоръчаната доза на Victrelis е 800 mg три пъти дневно (TID) перорално с храна (основно хранене или лека закуска). Максималната дневна доза на Victrelis е 2 400 mg. Приемът без храна може да е свързан със загуба на ефикасност поради субоптимална експозиция.

Пациенти без цироза, нелекувани преди това, или с неуспех на предшестващо лечение

Дадените по-долу препоръки за дозиране се различават за някои подгрупи от дозировките, проучвани в изпитвания във фаза 3 (вж. точка 5.1).

Таблица 1

Продължителност на лечението при пациенти без цироза, нелекувани преди това, или с неуспех на предшестващо лечение с интерферон и рибавирин, съгласно Ръководство за лечение според отговора (ЛСО)

	ОЦЕНКА* (Резултати за HCV-RНК [†])		ДЕЙСТВИЕ
	На 8-а терапевтична седмица	На 24-а терапевтична седмица	
Нелекувани преди това пациенти	Не се открива	Не се открива	<p>Продължителност на лечението = 28 седмици</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Прилагайте пегинтерферон алфа и рибавирин 4 седмици, след което 2. Продължете лечението с трите лекарства (пегинтерферон алфа и рибавирин [ПР] + Victrelis) до 28-а терапевтична седмица (ТС28).
	Открива се	Не се открива	<p>Продължителност на лечението = 48 седмици</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Прилагайте пегинтерферон алфа и рибавирин 4 седмици, след което 2. Продължете лечението с трите лекарства (ПР + Victrelis) до ТС36, след което 3. Прилагайте пегинтерферон алфа и рибавирин до ТС48.
Пациенти с неуспех на предшестващо лечение	Не се открива	Не се открива	<p>Продължителност на лечението = 48 седмици</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Прилагайте пегинтерферон алфа и рибавирин 4 седмици, след което 2. Продължете лечението с трите лекарства (ПР + Victrelis) до ТС36, след което 3. Прилагайте пегинтерферон алфа и рибавирин до ТС48.
	Открива се	Не се открива	<ol style="list-style-type: none"> 2. Продължете лечението с трите лекарства (ПР + Victrelis) до ТС36, след което 3. Прилагайте пегинтерферон алфа и рибавирин до ТС48.

***Правила за спиране на лечението**
 Ако на ТС8 даден пациент има хепатит С-вирусна рибонуклеинова киселина (HCV-RНК) над или равна на 1 000 IU/ml, спрете приложението на трите лекарствени продукта.
 Ако на ТС12 даден пациент има HCV-RНК над или равна на 100 IU/ml, спрете приложението на трите лекарствени продукта.
 Ако на ТС24 при даден пациент има потвърдена, откриваема HCV-RНК, спрете приложението на трите лекарствени продукта.

† В клиничните изпитвания HCV-RНК в плазма е определяна по метода на Roche COBAS Taqman 2,0 с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.
‡ Този режим е изпитван само при участници с неуспех от предшестващо лечение и късен отговор към настоящото лечение (вж. точка 5.1).

Всички пациенти с цироза и такива с нулев отговор към предишно лечение

- Препоръчаната продължителност на лечението е 48 седмици: 4 седмици с двукомпонентно лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин, след което 44 седмици с трикомпонентно лечение с пегинтерферон + рибавирин + Victrelis. (Отнесете се до правилото за спиране на лечението в Таблица 1 за всички пациенти.)
 - Продължителността на трикомпонентното лечение след първите 4 седмици двукомпонентна терапия не трябва да бъде по-малка от 32 седмици. Поради увеличаване на риска от нежелани лекарствени реакции с Victrelis (особено анемия), в случай, че пациентът не може да понесе лечението, трябва да се обсъди смяна на трикомпонентната терапия с двукомпонентна в последните 12 седмици (вж. точки 4.8 и 5.1). За допълнителна информация относно употребата на Victrelis при пациенти с чернодробно заболяване в напреднал стадий вижте точка 4.4.

Пациенти със слаб отговор към интерферон

При пациенти със слаб отговор към интерферон (определен като понижаване с $< 1 - \log_{10}$ на HCV РНК на ТС 4), прилагането на тройна терапия трябва да се разглежда при всеки отделен случай, тъй като вероятността да се постигне траен вирусологичен отговор (ТВО) с тройна терапия е по-малка при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Пропуснати дози

Ако пациентът е пропуснал една доза и остават по-малко от 2 часа до следващата доза, пропуснатата доза не трябва да се приема.

Ако пациентът е пропуснал една доза и остават 2 или повече часа до следващата доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза заедно с храна и да продължи с обичайната терапевтична схема.

Намаляване на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата на Victrelis.

Ако даден пациент развие сериозна нежелана реакция, която би могла да е свързана с приложението на пегинтерферон алфа и/или рибавирин, дозата на пегинтерферон алфа и/или рибавирин трябва да се намали. Консултирайте се с Кратка характеристика на продукта на пегинтерферон алфа и рибавирин за допълнителна информация относно намаляването на дозата и/или спирането на приложението пегинтерферон алфа и/или рибавирин. Victrelis не трябва да се прилага без пегинтерферон алфа и рибавирин.

Правила за спиране на лечението

Прекратяване на терапията се препоръчва при всички пациенти с 1) HCV-RНК над или равна на 1 000 IU/ml на ТС 8, или 2) HCV-RНК над или равна на 100 IU/ml на ТС 12, или 3) потвърдена, откриваема HCV-RНК на ТС 24.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните проучвания на боцепревивр не включват достатъчен брой участници на възраст 65 години и по-възрастни, за да се определи дали при тях отговорът е различен от този при по-млади участници. Въз основа на клиничния опит извън клиничните проучвания не са идентифицирани различия в отговора между хора в старческа възраст и по-младите пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, без значение от степента му, не се налага корекция на дозата на Victrelis (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата Victrelis. Боцепревир не е проучван при пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза (вж. точка 5.2). За допълнителна информация относно употребата на Victrelis при пациенти с чернодробно заболяване в напреднал стадий вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Victrelis при деца на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

За да се извадят твърдите капсули, фолиото на блистера трябва да се отлепи. Victrelis трябва да се приема перорално с храна (основно хранене или лека закуска).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с автоимунен хепатит.
- Едновременното приложение с лекарства, чийто клирънс зависи във висока степен от CYP3A4/5 и чиито повишени плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития – като например перорално приложени мидазолам и триазолам, бепридил, пимозид, луразидон, сумефантрин, халофантрин, инхибитори на тирозин киназата, симвастатин, ловастатин, кветиапин, алфузосин, силодосин и ерготаминови деривати (дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин) (вж. точка 4.5).
- Бременност (вж. точка 4.6).

За допълнителна информация се консултирайте с Кратка характеристика на продукта на пегинтерферон алфа и рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анемия

Има съобщения за развитие на анемия до 4-а терапевтична седмица при лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин. В сравнение със стандартното лечение, добавянето на боцепревир към лечението с пегинтерферон алфа и рибавирин е свързано с допълнително понижаване на концентрацията на хемоглобин в серума с приблизително 1 g/dl през 8-а терапевтична седмица (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания на комбинацията Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, сравнена със самостоятелно приложение на пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, медианата на времето от започването на терапията до установяването на нива на хемоглобин по-ниски от 10 g/dl е било сходно (съответно 71 дни с диапазон 15-337 дни и 71 дни с диапазон 8-337 дни). Преди започване на лечението и на 2-а, 4-а, 8-а, 12-а терапевтична седмица трябва да се изследва пълната кръвна картина (с диференциално броене на левкоцитите) и да се мониторира внимателно след това според клиничните показания. Установяването на хемоглобин < 10 g/dl (или < 6,2 mmol/l) може да наложи лечение за овладяване на анемията (вж. точка 4.8).

Предпочитаната стратегия за лечение на анемия, възникнала в хода на терапията, е намаляване на дозата рибавирин (вж. точка 5.1). Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на рибавирин за информация относно намаляване на дозата и/или прекратяване приложението

на рибавирин. Ако се налага окончателно преустановяване на приложението на рибавирин, то приложението на пегинтерферон алфа-2b и Victrelis също трябва да се прекрати.

В проучване, сравняващо използването на намаляване на дозата рибавирин и стимулиращи еритропоезата средства в овладяването на възникнала в хода на терапията анемия, използването на стимулиращи еритропоезата средства се свързва с повишен риск от тромбоемболични събития (вж. точка 5.1).

Неутропения

Прибавянето на боцепревир към терапията с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин води до по-висока честота на неутропения и неутропения от 3-4 степен, в сравнение с лечението само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (вж. точка 4.8).

Честотата на тежки или животозастрашаващи инфекции се повишава в рамената с боцепревир, в сравнение с контролното рамо. Преди започване на лечението и на 2-а, 4-а, 8-а, 12-а терапевтична седмица трябва да се изследва пълната кръвна картина (с диференциално броене на левкоцитите) и да се мониторира внимателно след това според клиничните показания. Понижаването на броя на неутрофилите може да наложи намаляване на дозата на пегинтерферон алфа или прекратяване на терапията. Ако се налага окончателно преустановяване на приложението на пегинтерферон алфа, то приложението на рибавирин и Victrelis също трябва да се прекрати. Препоръчва се бързо оценяване и лечение на инфекциите.

Комбинирано лечение с пегинтерферон алфа-2a в сравнение с алфа-2b

В сравнение с комбинацията на боцепревир с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, комбинацията на боцепревир с пегинтерферон алфа-2a и рибавирин се свързва с по-голяма честота на неутропения (включително 4-а степен) и по-голяма честота на инфекции.

Моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта на пегинтерферон алфа.

Панцитопения

Съобщавани са случаи на панцитопения при пациенти, приемащи Victrelis в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин. Преди лечението, както и през седмици 2, 4, 8 и 12 от лечението, трябва да изследва пълна кръвна картина (с диференциално броене на левкоцитите) и, когато се счете за необходимо, да се проследява стриктно през други времеви интервали.

Свръхчувствителност

По време на комбинирано лечение с Victrelis, пегинтерферон алфа и рибавирин са наблюдавани сериозни остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем). Ако такава реакция се появи, комбинираното лечение трябва да се прекрати и незабавно да се назначи подходяща терапия (вж. точки 4.3 и 4.8).

Пациенти с чернодробно заболяване в напреднал стадий

Безопасността и ефикасността на Victrelis в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин не са проучвани при пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза.

За противопоказанието при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване вижте кратката характеристика на продукта за пегинтерферон алфа.

Хипоалбуминемия и нисък брой тромбоцити, както и тежки инфекции, са идентифицирани като фактори, предсказващи тежки усложнения на чернодробно заболяване.

Victrelis в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин не се препоръчва при пациенти, които имат брой тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$ и/или серумен албумин $< 35\text{ g/l}$, и/или признаци на

коагулопатия (международно нормализирано отношение (INR) > 1,7) в изходно ниво. При започване на терапия се изисква много внимателно проследяване за признаци на инфекция и влошаване на чернодробната функция.

Лекарства, съдържащи дроспиренон

При пациенти, приемащи лекарства, съдържащи дроспиренон, със състояния, които предразполагат към развитие на хиперкалиемия, или при пациенти, приемащи калий-съхраняващи диуретици, трябва да се подхожда с повишено внимание. Трябва да се обсъди употребата на алтернативни контрацептивни средства (вж. точка 4.5).

Монотерапия с HCV протеазни инхибитори

Въз основа на резултатите от клиничните изпитвания, Victrelis не трябва да се използва самостоятелно поради високата вероятност за повишаване на резистентността, ако не се комбинира с други анти-HCV лекарствени продукти (вж. точка 5.1).

Не е известно какъв ефект ще има лечението с Victrelis върху активността на прилагани впоследствие HCV протеазни инхибитори, включително и повторно лечение с Victrelis.

Лабораторни изследвания

Вижте кратката характеристика на продукта за пегинтерферон алфа и рибавирин за препоръките относно лабораторните изследвания преди терапията, по време на терапията и след терапията, включително хематологични, биохимични изследвания (включително функционални чернодробни изследвания) и тест за бременност.

Нивата на HCV-РНК трябва да се мониторира на 8-а, 12-а и 24-а терапевтична седмица и в други времеви интервали, ако е клинично показано.

Трябва да се изследва пълна кръвна картина (с диференциално броене на левкоцити) преди лечението и през 2-а, 4-а, 8-а и 12-а терапевтична седмица и да се проследява внимателно в други времеви интервали в зависимост от клиничната картина.

Употреба при пациенти с коинфекция с HIV

Боцепревир, в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, е оценен при общо 98 пациенти (64 в рамките с боцепревир), коинфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) и HCV генотип 1, които преди това не са лекувани за хронична HCV инфекция (вж. точки 4.8 и 5.1). За данни относно лекарствени взаимодействия с антиретровирусни средства, вижте точка 4.5.

Употреба при пациенти с коинфекция с HBV

Безопасността и ефикасността на Victrelis самостоятелно или в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин за лечение на хроничен вирусен хепатит С генотип 1 не са проучвани при пациенти с коинфекция с вируса на хепатит В (HBV) и HCV.

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства, които не са давани в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, се съобщава за случаи на реактивация на вирусен хепатит В (HBV), някои от тях фатални. За такива случаи се съобщава и при пациенти с вирусен хепатит В и С коинфекция, лекувани с интерферон (вижте Кратка характеристика на продукта на пегинтерферон алфа за повече информация относно реактивация при пациенти с HBV и HCV коинфекция, лекувани с интерферон). Преди започване на лечение с директно действащи антивирусни средства, всички пациенти трябва да бъдат тествани за хепатит В. При пациентите с HBV/HCV коинфекция съществува риск от реактивация на HBV и следователно трябва да бъдат наблюдавани и контролирани съгласно настоящите клинични насоки.

Употреба при реципиенти на трансплантиран орган

Безопасността и ефикасността на Victrelis самостоятелно или в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин за лечение на хроничен вирусен хепатит С генотип 1 не са проучвани при реципиенти на трансплантиран черен дроб или друг орган (вж. точка 4.5).

Употреба при пациенти с HCV генотипи, различни от генотип 1

Безопасността и ефикасността на Victrelis самостоятелно или в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин за лечение на хроничен вирусен хепатит С генотипи, различни от генотип 1, не са установени.

Употреба при пациенти с неуспех на предшестващо лечение с HCV-протеазен инхибитор

Безопасността и ефикасността на Victrelis самостоятелно или в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин за лечение на хроничен вирусен хепатит С генотип 1 не са проучвани при пациенти с неуспех на предшестващо лечение с Victrelis или други HCV-протеазни инхибитори.

Мощни индуктори на CYP3A4

Едновременната употреба на Victrelis с мощни индуктори на CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алфа-1 адренорецепторни антагонисти

Едновременното приложение на Victrelis с алфузосин и силодосин е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на Victrelis с доксazosин и тамсулосин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Проаритмични ефекти:

Наличните данни (вж. точка 5.3) показват, че е необходимо повишено внимание при пациенти с риск за удължаване на QT интервала (броден удължен QT интервал, хипокалиемия).

Употреба при пациенти с редки наследствени заболявания

Victrelis съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Victrelis е силен инхибитор на CYP3A4/5. При едновременно приложение с Victrelis експозицията на лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A4/5, може да се повиши, което може да увеличи или удължи терапевтичните им ефекти и нежеланите реакции. (вж. Таблица 2). Victrelis не инхибира или индуцира останалите ензими от системата на CYP450.

Има данни, че *in vitro* боцепревир е субстрат на р-гликопротеина (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Възможно е инхибиторите на тези транспортни протеини да повишават концентрацията на боцепревир; клиничните ефекти на тези взаимодействия не са известни. Клинично проучване за лекарствено взаимодействие с дигоксин е показало, че боцепревир е слаб инхибитор на P-gp *in vivo*, увеличавайки експозицията на дигоксин с 19%. Би трябвало да се очаква повишаване на плазмените концентрации на субстратите на P-gp ефлуксияния транспортер като дигоксин и дабигатран (вж. таблица 2).

Vitrelelis се метаболизира частично от CYP3A4/5. Едновременното приложение на Vitrelelis с лекарствени продукти, които индуцират или инхибират CYP3A4/5, може да повиши или понижи експозицията на Vitrelelis (вж. точка 4.4).

Vitrelelis, в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, е противопоказан за едновременно приложение с лекарствени продукти, чийто клирънс зависи във висока степен от CYP3A4/5, и чиито повишени плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи събития – като например перорално приложени мидазолам и триазолам, бепридил, пимозид, луразидон, лумефантрин, халофантрин, инхибитори на тирозинкиназата, симвастатин, ловастатин, кветиапин, алфузосин, силодосин и ерготаминови деривати (дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин (вж. точка 4.3).

Боцепревир се метаболизира основно от алдо-кеторедуктазата (АКР). В проучванията за лекарствени взаимодействия, проведени с АКР-инхибиторите дифлунизал и ибупрофен, експозицията на боцепревир не се повишава до клинично значима степен. Vitrelelis може да се прилага едновременно с АКР-инхибитори.

Едновременната употреба на Vitrelelis с рифампицин или антиконвулсанти (като фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин) може значително да намали плазмената експозиция на боцепревир. Тъй като няма данни, следва, че комбинацията на боцепревир с тези лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на Vitrelelis с доксасосин или тамсулосин може да повиши плазмените концентрации на тези лекарства. Комбинирането на боцепревир с тези лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Трябва да се подхожда с внимание към лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, като амиодарон, метадон, пентамидин и някои невролептици.

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Vitrelelis, при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Таблица 2 предоставя препоръките за дозиране като резултат от лекарствените взаимодействия с Vitrelelis. Тези препоръки се основават както на проучванията на лекарствени взаимодействия (обозначени с *), така и на предполагаеми взаимодействия, дължащи се на очакваната степен на взаимодействие и потенциала за сериозни нежелани реакции или загуба на ефикасност.

Изменението в проценти и стрелките (↑ = повишаване, ↓ = понижаване, ↔ = без изменение) са използвани, за да покажат степента и посоката на промяната в усреднено отношение определено за всеки фармакокинетичен параметър.

Таблица 2
Данни за фармакокинетични взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
АНАЛГЕТИЦИ		
<i>Наркотичен аналгетик/Опиоидна зависимост</i>		
Бупренорфин/Налоксон* (бупренорфин/налуксон 8/2 – 24/6 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	бупренорфин AUC ↑ 19% бупренорфин C _{max} ↑ 18% бупренорфин C _{min} ↑ 31% налуксон AUC ↑ 33% налуксон C _{max} ↑ 9% (CYP3A инхибиране)	Не се препоръчва адаптиране на дозата на бупренорфин/налуксон или Victrelis. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на опиатна токсичност, свързана с бупренорфин.
Метадон* (метадон 20-150 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	R- метадон AUC ↓ 15% R- метадон C _{max} ↓ 10% R- метадон e C _{min} ↓ 19% S- метадон AUC ↓ 22% S- метадон C _{max} ↓ 17% S- метадон C _{min} ↓ 26%	Отделни пациенти може да изискват допълнително титриране на дозата метадон при започване или спиране на Victrelis, за осигуряване на клиничния ефект на метадона.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин* (0,25 mg дигоксин единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	дигоксин AUC ↑ 19% дигоксин C _{max} ↑ 18% (ефект върху P-гр транспорта в червата)	Не се препоръчва адаптиране на дозата на дигоксин или Victrelis. Пациентите, които приемат дигоксин, трябва да бъдат подходящо проследявани.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Есциталопрам* (есциталопрам 10 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 9% боцепревир C _{max} ↑ 2% есциталопрам AUC ↓ 21% есциталопрам C _{max} ↓ 19%	Експозицията на есциталопрам леко се понижава при едновременно приложение с Victrelis. Не се предвижда адаптиране на дозата на есциталопрам, но може да има нужда от адаптиране на дозите въз основа на клиничния ефект.
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
<i>Противогъбични средства</i>		
Кетоконазол* (кетоконазол 400 mg два пъти дневно + Victrelis 400 mg еднократна доза) Итраконазол, позаконазол, вориконазол	боцепревир AUC ↑ 131% боцепревир C _{max} ↑ 41% боцепревир C _{min} N/A (CYP3A инхибиране и/или P-гр инхибиране) Не са проучвани	При едновременно приложение на боцепревир с кетоконазол или азолови противогъбични лекарствени средства (итраконазол, позаконазол, вориконазол) трябва да се подхожда с повишено внимание.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
Антиретровирусни средства		
<i>HIV нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)</i>		
Тенофовир* (тенофовир 300 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↑ 8%** боцепревир C _{max} ↑ 5% боцепревир C _{min} ↑ 8% тенофовир AUC ↑ 5% тенофовир C _{max} ↑ 32%	Не е необходима корекция на дозата на Victrelis или тенофовир.
<i>HIV ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)</i>		
Ефавиренц* (ефавиренц 600 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 19%** боцепревир C _{max} ↓ 8% боцепревир C _{min} ↓ 44% ефавиренц AUC ↑ 20% ефавиренц C _{max} ↑ 11% (CYP3A индукция – ефект върху боцепревир)	При едновременно приложение с ефавиренц, най-ниската плазмена концентрация на Victrelis се понижава. Клиничната значимост на това наблюдавано понижаване на най-ниската концентрация на Victrelis не е оценена директно.
Етравирин* (етравирин 200 mg всеки 12 часа + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↑ 10% боцепревир C _{max} ↑ 10% боцепревир C _{min} ↓ 12% етравирин AUC ↓ 23% етравирин C _{max} ↓ 24% етравирин C _{min} ↓ 29%	Клиничната значимост на пониженията във фармакокинетичните параметри на етравирин и C _{min} на боцепревир при определяне на комбинирано лечение с HIV антиретровирусни лекарства, които също повлияват фармакокинетиката на етравирин и/или боцепревир не е пряко оценена. Препоръчва се повишено клинично и лабораторно проследяване на потискането на HIV и HCV.
Рилпивирин* (рилпивирин 25 mg на всеки 24 часа + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 6%** боцепревир C _{max} ↓ 2% боцепревир C _{8h} ↑ 4% рилпивирин AUC ↑ 39% рилпивирин C _{max} ↑ 15% рилпивирин C _{min} ↑ 51% (CYP3A инхибиране - ефект върху рилпивирин)	Не се препоръчва адаптиране на дозата за Victrelis или рилпивирин.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>HIV протеазни инхибитори (ПИ)</i>		
Атазанавир/Ритонавир* (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 5% боцепревир C _{max} ↓ 7% боцепревир C _{min} ↓ 18% атазанавир AUC ↓ 35% атазанавир C _{max} ↓ 25% атазанавир C _{min} ↓ 49% ритонавир AUC ↓ 36% ритонавир C _{max} ↓ 27% ритонавир C _{min} ↓ 45%	Едновременното приложение на атазанавир/ритонавир с боцепревир води до по-ниска експозиция на атазанавир, което може да бъде свързано с по-ниска ефикасност и загуба на контрола върху HIV. Едновременно приложение може да бъде обсъдено за всеки отделен случай, ако се налага, при пациенти с ниско HIV вирусно натоварване и с HIV вирусен щам без съмнения за резистентност към лечението за HIV. Необходимо е по-често клинично и лабораторно проследяване на HIV супресията.
Дарунавир/Ритонавир* (дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 32% боцепревир C _{max} ↓ 25% боцепревир C _{min} ↓ 35% дарунавир AUC ↓ 44% дарунавир C _{max} ↓ 36% дарунавир C _{min} ↓ 59% ритонавир AUC ↓ 27% ритонавир C _{max} ↓ 13% ритонавир C _{min} ↓ 45%	Не се препоръчва едновременно прилагане на дарунавир/ритонавир и Victrelis.
Лопинавир/Ритонавир* (лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 45% боцепревир C _{max} ↓ 50% боцепревир C _{min} ↓ 57% лопинавир AUC ↓ 34% лопинавир C _{max} ↓ 30% лопинавир C _{min} ↓ 43% ритонавир AUC ↓ 22% ритонавир C _{max} ↓ 12% ритонавир C _{min} ↓ 42%	Не се препоръчва едновременно прилагане на лопинавир/ритонавир и Victrelis.
Ритонавир* (ритонавир 100 mg дневно + Victrelis 400 mg три пъти дневно)	боцепревир AUC ↓ 19% боцепревир C _{max} ↓ 27% боцепревир C _{min} ↑ 4% (CYP3A инхибиране)	Когато боцепревир се прилага само с ритонавир, концентрациите на боцепревир се понижават.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Интегразни инхибитори</i>		
<p>Ралтегравир* (ралтегравир 400 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p> <p>(ралтегравир 400 mg на всеки 12 часа + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>ралтегравир AUC ↑ 4%*** ралтегравир C_{max} ↑ 11% ралтегравир C_{12h} ↓ 25%</p> <p>боцепревир AUC ↓ 2% боцепревир C_{max} ↓ 4% боцепревир C_{8h} ↓ 26%</p>	<p>Не се изисква адаптиране на дозата за Victrelis или ралтегравир.</p> <p>Тъй като клиничното значение на намаляването на боцепревир C_{8h} не е установено, се препоръчва клинично и лабораторно проследяване на HCV супресията.</p>
<i>CCR5 рецепторни антагонисти</i>		
<p>Маравирук* (маравирук 150 mg два пъти дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>маравирук AUC_{12h} ↑ 202% маравирук C_{max} ↑ 233% маравирук C_{12h} ↑ 178%</p> <p>(CYP3A инхибиране – ефект върху маравирук)</p>	<p>Има малка вероятност едновременното приложение на маравирук да повлияе върху концентрациите на боцепревир (предвид пътя на елиминиране на боцепревир).</p> <p>Маравирук 150 mg два пъти дневно при едновременно приложение с боцепревир.</p>
<i>АНТИПСИХОТИЦИ</i>		
<p>Кветиапин</p>	<p>Не е проучено (CYP3A инхибиране-ефект върху кветиапин)</p>	<p>Едновременното приложение на Victrelis и кветиапин може да повиши плазмените концентрации на кветиапин, което да доведе до свързана с кветиапин токсичност, включително кома.</p> <p>Едновременното приложение на кветиапин с Victrelis е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<i>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</i>		
<p>Блокери на калциевите канали като амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, нитроглицерин, верапамил</p>	<p>Не е проучено (CYP3A инхибиране)</p>	<p>Плазмените концентрации на блокери на калциеви канали могат да се повишат при приложението им с Victrelis. Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване на пациентите.</p>
<i>КОРТИКОСТЕРОИДИ</i>		
<p>Преднизон* (преднизон 40 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>преднизон AUC ↑ 22% преднизон C_{max} ↓ 1%</p> <p>преднизолон AUC ↑ 37% преднизолон C_{max} ↑ 16%</p>	<p>Не се изисква адаптиране на дозата, когато се прилага с Victrelis. Пациентите, които получават преднизон и Victrelis, трябва да бъдат подходящо проследявани.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>ИНХИБИТОРИ НА ХМГ-КоА РЕДУКТАЗАТА</i>		
<p>Аторвастатин* (аторвастатин 40 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↓ 5% боцепревир C_{max} ↑ 4%</p> <p>аторвастатин AUC ↑ 130% аторвастатин C_{max} ↑ 166%</p> <p>(СУРЗА и ОАТРВ1 инхибиране)</p>	<p>Експозицията на аторвастатин се повишава при едновременно приложение с Victrelis.</p> <p>Когато се налага едновременно приложение трябва да се обсъди започване с най-ниската възможна доза аторвастатин и титриране до постигане на желания клиничен ефект при проследяване на безопасността, без да се превишава дневна доза от 20 mg. За пациенти, които вече приемат аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg при едновременно приложение на Victrelis.</p>
<p>Правастатин* (правастатин 40 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↓ 6% боцепревир C_{max} ↓ 7%</p> <p>правастатин AUC ↑ 63% правастатин C_{max} ↑ 49%</p> <p>(ОАТРВ1 инхибиране)</p>	<p>Едновременното приложение на правастатин с Victrelis повишава експозицията на правастатин. Лечението с правастатин може да започне с препоръчаната доза, когато се прилага едновременно с Victrelis. Необходимо е стриктно клинично наблюдение.</p>
<i>ИМУНОСУПРЕСОРИ</i>		
<p>Циклоспорин* (циклоспорин 100 mg единична доза + Victrelis 800 mg еднократна доза)</p> <p>(циклоспорин 100 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↑ 16% боцепревир C_{max} ↑ 8%</p> <p>циклоспорин AUC ↑ 168% циклоспорин C_{max} ↑ 101%</p> <p>(СУРЗА инхибиране - ефект върху циклоспорин)</p>	<p>Трябва да се предвиди адаптиране на дозата на циклоспорин, когато се прилага с Victrelis и то трябва да се ръководи от стриктно мониториране на концентрациите на циклоспорин в кръвта и често изследване на бъбречната функция и свързаните с циклоспорин нежелани реакции.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
<p>Такролимус* (такролимус 0,5 mg единична доза + Victrelis 800 mg еднократна доза)</p> <p>(такролимус 0,5 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↔ боцепревир C_{max} ↓ 3%</p> <p>такролимус AUC ↑ 1 610% такролимус C_{max} ↑ 890%</p> <p>(CYP3A инхибиране - ефект върху такролимус)</p>	Едновременното прилагане на Victrelis с такролимус изисква значителна редукция на дозата и удължаване на дозовия интервал на такролимус със стриктно мониториране на концентрацията на такролимус в кръвта и често изследване на бъбречната функция и оценка на свързаните с такролимус нежелани реакции.
<p>Сиролимус* (сиролимус 2 mg единична доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↓ 5% боцепревир C_{max} ↓ 6%</p> <p>сиролимус AUC_{0-∞} ↑ 712% сиролимус C_{max} ↑ 384%</p> <p>(CYP3A инхибиране - ефект върху сиролимус)</p>	Едновременното прилагане на Victrelis със сиролимус изисква значителна редукция на дозата и удължаване на дозовия интервал на сиролимус, със стриктно мониториране на концентрацията на сиролимус в кръвта и често изследване на бъбречната функция и оценка на свързаните със сиролимус нежелани реакции.
ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран	<p>Взаимодействието не е проучено.</p> <p>(ефект върху P-гр транспорта в червата)</p>	Не се препоръчва адаптиране на дозата на дабигатран. Пациентите, които получават дабигатран, трябва да бъдат подходящо проследявани.
Антагонисти на витамин К	Взаимодействието не е проучено.	При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Victrelis.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
<p>Дроспиренон/Етинилестрадиол*: (дроспиренон 3 mg дневно + етинилестрадиол 0,02 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>дроспиренон AUC ↑ 99% дроспиренон C_{max} ↑ 57%</p> <p>етинилестрадиол AUC ↓ 24% етинилестрадиол C_{max} ↔</p> <p>(дроспиренон – инхибиране на CYP3A)</p>	При пациентки със състояния, предразполагащи към развитие на хиперкалиемия, или при пациенти, приемащи калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.4), трябва да се подхожда с повишено внимание. При тези пациентки трябва да се обърне внимание на употребата на алтернативни контрацептивни средства.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
<p>Норетиндрон†/Етинилестрадиол: (норетиндрон 1 mg дневно + етинилестрадиол 0,035 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>норетиндрон AUC ↓ 4% норетиндрон C_{max} ↓ 17%</p> <p>етинилестрадиол AUC ↓ 26% етинилестрадиол C_{max} ↓ 21%</p>	<p>Има малка вероятност едновременното приложение на Victrelis и перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и поне 1 mg норетиндрон да повлияе на ефективността на контрацептивите. Нивата на серумния прогестерон, лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) действително показват, че овулацията е потисната по време на едновременно приложение на норетиндрон 1 mg/етинилестрадиол 0,035 mg и Victrelis (вижте точка 4.6).</p> <p>Не е установена активността на пероралните контрацептиви, съдържащи по-ниски дози норетиндрон/етинилестрадиол и други форми на хормонална контрацепция, за потискане на овулацията при едновременно приложение с Victrelis.</p> <p>Пациентките, използващи естрогени като хормонозаместителна терапия, трябва да се проследяват клинично за признаци на естрогенен дефицит.</p>
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
<p>Омепразол* (омепразол 40 mg дневно + Victrelis 800 mg три пъти дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↓ 8%** боцепревир C_{max} ↓ 6% боцепревир C_{min} ↑ 17%</p> <p>омепразол AUC ↑ 6%** омепразол C_{max} ↑ 3% омепразол C_{8h} ↑ 12%</p>	<p>Не се препоръчва адаптиране на дозата на омепразол или Victrelis</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие (предполагам механизъм на действие, ако е известен)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>СЕДАТИВИ</i>		
Мидазолам* (перорално приложение) (4 mg еднократна перорална доза + Victrelis 800 mg три пъти дневно)	мидазолам AUC ↑ 430% мидазолам C _{max} ↑ 177% (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение на перорално приложен мидазолам и перорално приложен триазолам с Victrelis е противопоказано (вж. точка 4.3).
Триазолам (перорално приложение)	Взаимодействието не е проучвано (инхибиране на CYP3A)	
Алпразолам, мидазолам, триазолам (интравенозно приложение)	Взаимодействието не е проучвано (инхибиране на CYP3A)	При едновременно приложение на Victrelis с интравенозни бензодиазепини (алпразолам, мидазолам, триазолам) трябва да се извършва непосредствено клинично проследяване за респираторна депресия и/или удължаване на седацията. Следва да се обсъди корекция на дозата на бензодиазепина.
** 0-8 часа *** 0-12 часа † Известен също като норетистерон.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Victrelis в комбинация с рибавирин и пегинтерферон алфа е противопоказан при бременни жени (вж. точка 4.3).

При плъхове и зайци не са наблюдавани ефекти върху феталното развитие (вж. точка 5.3). Липсват данни от употребата на Victrelis при бременни жени.

Поради комбинираното лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин трябва да се вземат изключителни предпазни мерки за избягване на забременяване при пациенти жени или при партньорките на пациенти мъже. Затова жените с детороден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и до 4 месеца след края на лечението. Мъжете пациенти или техните партньорки трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на и до 7 месеца след края на лечението.

За допълнителна информация се отнесете към Кратка характеристика на продукта на рибавирин и пегинтерферон алфа.

Кърмене

При плъхове боцепрепир/метаболитите се екскретират в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали при хора боцепрепир се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Victrelis, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на Victrelis върху фертилитета. При плъхове, но не и при мишки и маймуни, са наблюдавани ефекти върху фертилитета и сертолиевите клетки. Клиничните данни (анализ на семенната течност и стойностите на инхибин В [гликопротеин, продуциран от сертолиевите клетки и използван като сурогатен маркер за тестикуларна функция]) не говорят за промени в тестикуларната функция. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват наличие на ефекти на боцепревир/метаболитите му върху фертилитета, които при женските са обратими (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Комбинираното лечение с Victrelis, пегинтерферон алфа и рибавирин може да повлияе способността на някои пациенти за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за умора, замаяване, синкоп, флукуации на кръвното налягане и замъглено виждане (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на комбинираното лечение с Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, установен при приблизително 1 500 пациенти, е базиран на сборни данни за безопасност от две клинични изпитвания: едно при нелекувани преди това пациенти и друго - при пациенти, които не са се повлияли от предшествващо лечение (вж. точка 5.1).

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, са: умора, анемия (вж. точка 4.4), гадене, главоболие и дисгеузия.

Най-честата причина за намаляване на дозата е анемия, която се развива по-често при участници на комбинирано лечение с Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, отколкото при участници на лечение само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органни класове (вж. Таблица 3). В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота, като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

Таблица 3

Нежелани реакции при приложение на комбинацията от Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, съобщавани по време на клинични изпитвания^{† и ‡}

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Чести:	Бронхит*, целулит*, херпес симплекс, грип, гъбична инфекция на устната кухина, синусит
Нечести:	Гастроентерит*, пневмония*, стафилококова инфекция*, кандидоза, ушна инфекция, дерматомикози, назофарингит, онихомикоза, фарингит, инфекции на дихателните пътища, ринит, кожни инфекции, инфекции на пикочните пътища
Редки:	Епиглотит*, среден отит, сепсис
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Редки:	Неоплазми на щитовидната жлеза (възли)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия*, неутропения*
Чести:	Левкопения*, тромбоцитопения*, панцитопения, агранулоцитоза
Нечести:	Хеморагична диатеза, лимфаденопатия, лимфопения
Редки:	Хемолиза
Нарушения на имунната система	
Редки:	Саркоидоза*, не-остра порфирия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Гуша, хипотиреоидизъм
Нечести:	Хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Понижен апетит*
Чести:	Дехидратация*, хипергликемия*, хипертриглицеридемия, хиперурикемия
Нечести:	Хипокалиемия*, нарушения на апетита, захарен диабет, подагра, хиперкалциемия
Психични нарушения	
Много чести:	Тревожност*, депресия*, безсъние, раздразнителност
Чести:	Емоционална лабилност, възбуда, нарушения на либидото, промени на настроението, нарушения на съня
Нечести:	Агресивност*, хомицидна идеация*, пристъп на паника*, параноя*, злоупотреба с вещества*, суицидна идеация*, абнормно поведение, гняв, апатия, обърканост, промени в психичното състояние, безпокойство
Редки:	Биполарно разстройство*, самоубийство*, опит за самоубийство*, слухови халюцинации, зрителни халюцинации, психична декомпенсация
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Замайване*, главоболие*
Чести:	Хипоестезия*, парестезии*, синкоп*, амнезия, нарушено внимание, нарушения на паметта, мигрена, паросмия, тремор, вертиго
Нечести:	Периферна невропатия*, когнитивни нарушения, хиперестезии, летаргия, загуба на съзнание, психично разстройство, невралгия, пресинкоп
Редки:	Мозъчна исхемия*, енцефалопатия

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Нарушения на очите	
Чести:	Ксерофталмия, ретинални ексудати, замъглено виждане, нарушения на зрението
Нечести:	Ишемия на ретината*, ретинопатия*, патологични усещания в очите, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, болки в очите, сърбеж в очите, подуване на очите, оток на клепачите, повишено сълъзене, очна хиперемия, фотофобия
Редки:	Оток на папилата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Шум в ушите
Нечести:	Глухота*, дискомфорт в ушите, нарушен слух
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации
Нечести:	Тахикардия*, аритмия, сърдечно-съдови нарушения
Редки:	Остър инфаркт на миокарда*, предсърдно мъждене*, атеросклеротична болест на сърцето*, перикардит*, перикарден излив
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония*, хипертония*
Нечести:	Дълбока венозна тромбоза*, зачервяване, бледност, изстиване на крайниците
Редки:	Венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Кашлица*, диспнея*
Чести:	Епистаксис, назална конгестия, орофарингеална болка, конгестия на дихателните пътища, синусова конгестия, хрипове
Нечести:	Плеврална болка*, белодробна емболия*, сухота в гърлото, дисфония, засилена секреция от горните дихателни пътища, орофарингеални мехури
Редки:	Плеврална фиброза*, ортопнея, дихателна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария*, гадене*, повръщане*, сухота в устата, дисгеузия
Чести:	Болка в корема*, болка в горната част на корема*, констипация*, гастроезофагеална рефлуксна болест*, хемороиди*, дискомфорт в корема, раздуване на корема, аноректален дискомфорт, афтозен стоматит, хейлит, диспепсия, флатуленция, глосодиния, улцерации в устата, болки в устата, стоматит, нарушения на зъбите
Нечести:	Болка в долната част на корема*, гастрит*, панкреатит*, анален сърбеж, колит, дисфагия, промяна в цвета на изпражненията, чести изхождания, кръвене от венците, болки във венците, гингивит, глосит, сухота на устните, одинофагия, прокталгия, ректално кръвене, хиперсаливация, чувствителност на зъбите, промяна на цвета на езика, язви на езика
Редки:	Панкреасна недостатъчност

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Хипербилирубинемия
Редки:	Холецистит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алоpecia, ксеродермия, пруритус, обриви
Чести:	Дерматит, екзема, еритем, хиперхидроза, нощно изпотяване, периферни отоци, псориазис, еритемен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, кожни лезии
Нечести:	Реакция на фоточувствителност, кожни язви, уртикария (вж. точка 4.4)
С неизвестна честота:	Ангиоедем (вж. точка 4.4), лекарствено свързан обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Артралгия, миалгия
Чести:	Болки в гърба*, болки в крайниците*, мускулни спазми, мускулна слабост, болки във врата
Нечести:	Мускулно-скелетни болки в гърдите*, артрит, болки в костите, ставни отоци, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия
Нечести:	Дизурия, никтурия
С неизвестна честота:	Бъбречно увреждане
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Еректилна дисфункция
Нечести:	Аменорея, менорагия, метрорагия
Редки:	Аспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Астения*, втрисане, умора*, пирексия*, грипоподобни симптоми,
Чести:	Дискомфорт в гърдите*, болка в гърдите*, неразположение*, усещане за промяна на телесната температура, сухота на лигавиците, болка
Нечести:	Променена чувствителност, нарушено заздравяване, болка в гърдите, която не е от сърдечен произход
Изследвания	
Много чести:	Понижаване на телесното тегло
Нечести:	Шум на сърцето, ускорена сърдечна дейност
С неизвестна честота:	Намалена скорост на гломерулна филтрация
* Включва нежелани лекарствени реакции при участници в клинични изпитвания, които според оценката на изследвателя може да са сериозни.	
† Тъй като Victrelis се предписва заедно с пегинтерферон алфа и рибавирин, моля, отнесете се и към съответните кратки характеристики на продукта на пегинтерферон алфа и рибавирин.	
* Тъй като Victrelis се прилага перорално, реакциите на мястото на инжектиране не са включени.	

Описание на избрани нежелани реакции

Анемия (вж. точка 4.4)

Анемия е наблюдавана при 49% от участниците, лекувани с Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, и при 29% от участниците, лекувани само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. Приложението на Victrelis е свързано с допълнително понижаване на концентрацията на хемоглобин приблизително с 10 g/l (вж. точка 4.4). Средното понижаване на стойностите на хемоглобина в сравнение с изходното ниво е по-голямо при лекувани преди това пациенти,

отколкото при такива, които не са лекувани никога. Корекции на дозата поради анемия/хемолитична анемия се правят два пъти по-често при пациенти, лекувани с комбинацията от Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (26%), отколкото при пациенти, лекувани само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (13%). В клинични изпитвания процентът участници, получаващи еритропоетин за лечение на анемия, е 43% (667/1 548) в рамената на Victrelis, в сравнение с 24% (131/547) от участниците, получаващи само пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. Повечето от участниците с анемия са получили еритропоетин, когато нивото на хемоглобин им е било ≤ 10 g/dl (или 6,2 mmol/l). Участниците, при които за лечение на анемията е правена хемотрансфузия, са 3% от участниците в рамената на лечение с Victrelis, и < 1% от участниците, лекувани само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин.

Неутрофили (вж. точка 4.4)

Процентът участници с понижен брой на неутрофилите е по-висок в рамената с Victrelis, отколкото при участниците, лекувани само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. Процентът от пациентите с неутропения 3-4 степен (брой неутрофили $< 0,75 \times 10^9/l$) е по-висок при пациентите, лекувани с боцепревир (29%), отколкото при получените плацебо в комбинация с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (17%). При седем процента от участниците, лекувани с Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, броят на неутрофилите е спаднал $< 0,5 \times 10^9/l$, в сравнение с 4% от участниците, лекувани само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин.

Комбинирано приложение с пегинтерферон алфа-2a – вижте конкретния раздел в точка 4.4.

Тромбоцити

Броят на тромбоцитите е спаднал при участниците в рамената с Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (3%), в сравнение с участниците, лекувани само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (1%). И в двете терапевтични рамена, пациентите с цироза са с по-голям риск за развитие на тромбоцитопения 3-4 степен, в сравнение с тези без цироза.

Други лабораторни находки

Добавянето на Victrelis към пегинтерферон алфа-2b и рибавирин се свързва с по-често повишаване на пикочната киселина, триглицеридите и общия холестерол, в сравнение с лечението само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин.

Пациенти с коинфекция с HIV

Профилът на безопасност на Victrelis при HCV/HIV-1 коинфектирани пациенти (n=64) като цяло е подобен на профила на безопасност при моноинфектирани HCV пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.5 Предозиране

Дневни дози до 3 600 mg са приемани от здрави доброволци в продължение на 5 дни без развитие на неблагоприятни симптоматични ефекти. При предозиране с Victrelis няма специфичен антидот. Лечението на предозирането с Victrelis се състои в общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системна употреба, протеазни инхибитори, АТС код: J05AE12

Механизъм на действие

Боцепревир е инхибитор на HCV NS3 протеазата. Боцепревир се свързва ковалентно, но обратимо, със серина (Ser139) в активното място на NS3 протеазата чрез (алфа)-кетоамидна функционална група, при което инхибира вирусната репликация в инфектираните с HCV клетки.

Противовирусна активност в клетъчна култура

Противовирусната активност на боцепревир е оценена чрез биохимичен тест за бавносвързващи се инхибитори на NS3 протеазата и в генотип 1a и 1b HCV-репликонова система. При 72-часов тест в клетъчна култура стойностите на IC₅₀ и IC₉₀ за боцепревир срещу различни репликони на генотип 1b варират съответно от 200 до 600 nM и от 400 до 900 nM. Изглежда, че по отношение на времето на лечение, събитието от първи порядък е загубата на РНК репликон. Лечението с постигане на IC₉₀ в продължение на 72 часа води до спад с 1 log₁₀ на РНК-репликона. Продължителната експозиция води до понижаване с 2 log на нивата на РНК до 15-ия ден. При репликон на генотип 1a стойностите на IC₅₀ и IC₉₀ за боцепревир са съответно 900 nM и 1 400 nM.

Оценката на различни комбинации от боцепревир и интерферон алфа-2b, даващи 90% супресия на РНК репликона, показва адитивен ефект; липсват данни за синергизъм или антагонизъм.

Резистентност

Активността на боцепревир срещу HCV генотип 1a репликона се понижава (2 до 6 пъти) при следните аминокиселинни замествания в NS3 протеазния домейн: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K и V158I. Повече от 10-кратно понижаване на чувствителността на боцепревир е установена при аминокиселинни замествания R155T и A156S. Чувствителността на боцепревир не се понижава при единични замествания V55I и D168N. Повече от 10-кратно намалена чувствителност към боцепревир има при следните двойни аминокиселинни замествания: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N и V36M+R155K.

Активността на боцепревир срещу HCV генотип 1b репликона се понижава (2 до 8 пъти) при следните аминокиселинни замествания в NS3 протеазния домейн: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M и M175L. Повече от 10-кратно понижаване на чувствителността на боцепревир е установена при аминокиселинни замествания A156S/T/V, V170A, R155W+K156G и V36M+R155K. Единично заместване D168V не понижава чувствителността на боцепревир.

В сборен анализ на нелекувани преди това участници и такива, които не са се повлияли от предшестващо лечение и които са лекувани 4 седмици с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, след което – с боцепревир 800 mg три пъти дневно в комбинация с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин в две клинични проучвания във фаза III, нови (след изходното изследване) RAV са установени при 15% от всички участници. При лекуваните с боцепревир участници, при които не се постига траен вирусологичен отговор (ТВО) и чиито проби са анализирани, се установяват нови RAV в 53%.

Най-често откриваните при тези участници нови RAV (>25% от участниците) са аминокиселинните замествания V36M (61%) и R155K (68%) при участници, инфектирани с

вирус генотип 1a, и T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) и V170A (32%) при участници, инфектирани с вирус генотип 1b.

При лекувани с боцепревир участници, отговорът към интерферон (определен като понижаване $\geq 1 \log_{10}$ на вирусното натоварване на 4-а терапевтична седмица) е свързан с откриване на по-малко RAV, като RAV имат 6% от тези участници – в сравнение с 41% от участниците с понижаване $< 1 \log_{10}$ на вирусното натоварване на 4-а терапевтична седмица (слаб отговор към интерферон).

При лекувани с боцепревир участници, непостигнали ТВО с проби за RAV, взети след изходните, наличието на отговор към интерферон е свързано с откриването на по-малко RAV – 31% от тези участници имат нови RAV, докато при участниците с понижаване на вирусното натоварване на 4-а терапевтична седмица $< 1 \log_{10}$, този процент е 69.

RAV се откриват при 8% от пациентите на изходно ниво чрез секвениране на популацията. Като цяло изглежда, че при участници, получаващи боцепревир, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, наличието на RAV на изходно ниво няма съществена връзка с отговора на лечението.

Все пак изглежда, че сред пациентите със слаб отговор на интерферон към пегинтерферон алфа-2b/рибавирин по време на 4-седмичния въвеждащ период, ефикасността на боцепревир намалява при тези с открити варианти V36M, T54S, V55A или R155K на изходно ниво. Участниците с тези варианти на изходно ниво и понижен отговор към пегинтерферон алфа-2b/рибавирин са около 1% от общия брой, лекувани с боцепревир.

Анализ на проследяването на участници, приемали боцепревир, които не са постигнали ТВО, показва че популацията на вируса от див тип е нарастала и болшинството от резистентните на боцепревир варианти са станали неоткриваеми с времето след края на лечението с боцепревир. От 314 нелекувани и лекувани в миналото участници, които не са достигнали ТВО във фаза 2/3 проучвания (P03523, P03659, P05216 и P05101), и при които резистентни на боцепревир варианти са се появили по време на лечението, 73% (228/314) от участниците не показват откриваеми чрез секвениране на популацията RAV в локусите, свързани с резистентността към боцепревир, в рамките на 3 години след терапията. Сред вариантите 91% от V36M, 98% от T54A, 71% от T54S, 78% от V55A, 76% от R155K, 92% от A156S, 96% от I/V170A, 77% от R155K+T54S и 95% от R155K+V36M са неоткриваеми чрез секвениране на популацията. Медианата на времето, за което всички RAV са станали неоткриваеми, е 1,11 години.

От 314 участници, 230 са инфектирани с генотип 1a HCV и 84 са инфектирани с генотип 1b HCV. Седемдесет процента (70%) (162/230) от участниците с генотип 1a не показват откриваеми чрез секвениране на популацията RAV в локусите, свързани с резистентността към боцепревир. Медианата на времето, за което всички RAV са станали неоткриваеми, е 1,17 години за генотип 1a. Медианите на времената при по-честите варианти на резистентност към боцепревир, наблюдавани при пациенти с генотип 1a ($>10\%$), за които са станали неоткриваеми, са както следва: R155K+V36M, 0,69 години; V36M, 0,89 години; R155K+T54S, 1,05 години; R155K, 1,08 години и T54S, 1,14 години. За сравнение, 79% (66/84) от участниците с генотип 1b не показват откриваеми чрез секвениране на популацията RAV в локусите, свързани с резистентността към боцепревир. Медианата на времето, за което всички RAV са станали неоткриваеми, е 1,04 години за генотип 1b. Медианите на времената при по-честите варианти на резистентност към боцепревир, наблюдавани при пациенти с генотип 1b ($>10\%$), за които са станали неоткриваеми, са както следва: I/V170A, 0,46 години; T54A, 0,47 години; V55A, 0,83 години; A156S, 0,89 години и T54S, 1,11 години.

Ефикасност

Ефикасността на Victrelis за лечение на хроничен вирусен хепатит С генотип 1 е оценена при приблизително 1 500 нелекувани преди това възрастни участници (SPRINT-2) или такива, които не са се повлияли от предшестващо лечение (RESPOND-2) в клинични проучвания във

фаза III. И в двете клинични проучвания добавянето на Victrelis към стандартното лечение (пегинтерферон алфа и рибавирин) повишава значително процента на пациентите, при които се постига траен вирусологичен отговор (ТВО) в сравнение с пациентите, които са само на стандартното лечение. Трябва да се отбележи, че ретроспективният анализ, който обединява данните от двете основни проучвания, води до препоръчителна дозировка, която се различава от схемата, проучвана при някои от подгрупите пациенти.

Нелекувани преди това пациенти

SPRINT-2 (P05216) е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, сравняващо две терапевтични схеми – лечение с Victrelis 800 mg три пъти дневно перорално в комбинация с ПП [пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/седмично подкожно и рибавирин, дозиран според телесното тегло (600-1 400 mg/дневно перорално, разделени на два приема)] с лечение само с ПП при възрастни участници с хроничен вирусен хепатит С с HCV генотип 1 с откриваеми HCV-РНК нива, които преди това не са лекувани с интерферон алфа. Участниците са разделени на две кохорти (Кохорта 1 N=938/не-чернокожи и Кохорта 2/чернокожи N=159) и стратифицирани по HCV генотип (1a или 1b) и по HCV-РНК вирусно натоварване ($\leq 400\,000$ IU/ml и $> 400\,000$ IU/ml), и са рандомизирани в съотношение 1:1 в следните три терапевтични рамена:

- пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 48 седмици (PP48).
- пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 4 седмици, последвани от прием на Victrelis 800 mg три пъти дневно + пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 24 седмици. След това лечението на участниците продължава по различни схеми, съгласно препоръките за лечение според отговора на 8-а терапевтична седмица (ТС) (Victrelis-ТС0). Всички пациенти в това терапевтично рамо са ограничени до 24-седмично лечение с Victrelis.
 - При участниците с неоткриваема HCV-РНК на ТС8 (пациенти с ранен отговор), които остават с неоткриваема HCV-РНК до ТС24, лечението се спира на визитата на ТС28 и остават в групата, която се проследява.
 - Участниците, при които на ТС8 или през която и да е терапевтична седмица след това се открива HCV-РНК, но които са с неоткриваема HCV-РНК на ТС24 (пациенти с късен отговор), на визитата на ТС28 преминават сляпо на прием на плацебо, като продължават лечението си с пегинтерферон алфа-2b + рибавирин още 20 седмици – до обща продължителност на лечението 48 седмици.
- пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 4 седмици, след което – Victrelis 800 mg три пъти дневно + пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 44 седмици (Victrelis-PP48).

Всички участници с откриваема HCV-РНК в плазмата на ТС24 отпадат от лечението. Трайният вирусологичен отговор (ТВО) на лечението е определен като неоткриваема¹ HCV-РНК в плазмата на 24-а седмица от проследяването.

Добавянето на Victrelis към лечението с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин увеличава значимо ТВО в сравнение с постигания само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин в комбинираната кохорта (63% до 66% в рамената, в които се приема Victrelis, срещу 38% в контролите на PP48) при рандомизирани участници, получили поне една доза от някое от изпитваните лекарства (цялата анализирана популация) и намалява продължителността на лечението до 28 седмици при пациентите с ранен отговор (вж. Таблица 4). Вторичен анализ на участниците, получили поне една доза Victrelis или плацебо след първоначалния 4-седмичен период на лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (модифицирана Intent-to-Treat популация), показва ТВО в комбинираната кохорта 67% до 68% в рамената с Victrelis, срещу 40% за контролите на PP48.

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

Таблица 4
Траен вирусологичен отговор (ТВО)*, край на лечението (КЛ) и процент на рецидиви† при нелекувани преди това пациенти

Кохорти	Victrelis-ЛСО	Victrelis-ПП48	ПП48
Всички участници§	n=368	n=366	n=363
ТВО‡ % (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)
КЛ (неоткриваема HCV-РНК)% (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)
Рецидив† % (n/N) 95% CI	9 (24/257) (5,8, 12,9)	9 (24/265) (5,6, 12,5)	22 (39/176) (16,0, 28,3)

* Цялата анализирана популация обхваща всички рандомизирани участници (N=1 097), получили поне една доза от някое от изпитваните лекарства (пегинтерферон алфа-2b, рибавирин или Victrelis). Средната възраст на рандомизираните участници е 49,1 години. Разпределението по раси е както следва: 82% бели, 14% чернокожи, 2% азиатци, 1% смесен произход, 1% индианци или местно население на Аляска. Разпределението на участниците по пол е 60% мъже и 40% жени.

† Процентът рецидиви представлява процентът на участниците с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението (КЛ) и откриваема HCV-РНК в края на проследяването (КП) (от участниците с неоткриваема HCV-РНК в КЛ, при които няма липсващи данни в КП).

‡ ТВО: определя се като неоткриваема¹ плазмена HCV РНК на 24-а седмица от проследяването (СП). Ако след 24-а СП са получени други стойности за HCV РНК, е използвана последната налична стойност в периода след 24-а СП. Ако такива стойности липсват в периода до или след 24-а СП, е използвана стойността от 12-а СП. Процентите на ТВО (съгласно подхода „липсва = неуспех“) са почти идентични с тези в таблицата. 37% за контроли; 62% за Victrelis-ЛСО, 65% за Victrelis-ПП48.

§ Броят на участниците с цироза е ограничен (40 от общо 53 участници са лекувани с Victrelis).

Отговорът на лечението с интерферон (определен като понижаване на вирусното натоварване $\geq 1 \log_{10}$ на ТС4) е предиктор за ТВО. При участниците, при които се установява отговор на лечението с интерферон на ТС4, лечението с комбинацията от Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин води до 79-81% ТВО, в сравнение с 51% от участниците на стандартно лечение. При участници с понижаване на вирусното натоварване $< 1 \log_{10}$ на ТС4 (пациенти със слаб отговор на лечението с интерферон), лечението с Victrelis, пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, води съответно до 28–38% ТВО, в сравнение с 4% при участниците на стандартно лечение.

Траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти, получаващи сходно лечение до ТС28

В Таблица 5 е представен трайният вирусологичен отговор за отделните рамена на лечение при нелекувани преди това пациенти с ранен отговор и такива с късен отговор, които са получавали сходно лечение до ТС28. Петдесет и седем процента (208/368) от участниците в рамото на Victrelis-ЛСО и 56% (204/366) от участниците в рамото на Victrelis-ПП48 са с неоткриваема HCV-РНК на ТС8, в сравнение със 17% (60/363) от участниците в рамото с ПР.

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

Таблица 5

Траен вирусологичен отговор (ТВО), край на лечението (КЛ) и рецидиви при нелекувани преди това пациенти (с ранен и късен отговор)

	Victrelis-ЛСО	Victrelis- ПР48	Определената точка на разлика (Victrelis ЛСО минус ПР48) [95% CI]
Пациенти с ранен отговор (N=323)			
ТВО %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1, 4,1]
КЛ %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Рецидив %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Пациенти с късен отговор (N=141)			
ТВО %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4, 6,3]
КЛ %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Рецидив %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Като предпазна мярка, от гледна точка на ограничените данни при нелекувани пациенти с късен отговор, се препоръчва трикомпонентното лечение да се удължи до 32 седмици, в сравнение с проучваната продължителност от 24 седмици за трикомпонентното лечение, до обща продължителност на лечението 48 седмици.

Пациенти с коинфекция с HIV

P05411 е фаза II рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, сравняващо Victrelis 800 mg перорално три пъти дневно в комбинация с PR [пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/седмица подкожно и дозиране на рибавирин, базиращо се на теглото (600-1 400 mg/ден перорално)] спрямо PR самостоятелно при участници, коинфектирани с HIV и HCV генотип 1, които преди това не са лекувани за хронична HCV инфекция. Участниците в проучването са лекувани 4 седмици с PR, последвано от 44 седмици с Victrelis или плацебо с PR. Участниците са на антиретровирусна терапия със стабилно HIV заболяване (HIV-1 вирусно натоварване < 50 копия/ml и CD4 брой ≥ 200 клетки/µl). Болшинството от участниците (87%; 85/98) са приемали усилен с ритонавир HIV протеазен инхибитор (PI) комбиниран с HIV нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTIs). Най-често приемания HIV PI е атазанавир, следван от долинавир и дарунавир. Участниците са рандомизирани в съотношение 2:1 и стратифицирани по отношение на цирроза/фиброза и HCV-РНК на изходно ниво (< 800 000 IU/ml срещу ≥ 800 000 IU/ml).

Честотата на ТВО е 62,5% (40/64) при участници, лекувани с Victrelis в комбинация с PR и 29,4% (10/34) при участници, лекувани с PR самостоятелно (вж. Таблица 6).

При ограничен брой коинфектирани участници, които не са постигнали ТВО и за които е проведено секвениране на популацията, честотата на нови RAV след изходно ниво е по-висока от тази при моноинфектираните участници в проучването SPRINT-2.

Таблица 6

Траен Вирусологичен Отговор (ТВО)*, Край на лечението (КЛ) и процент HCV рецидиви† при нелекувани преди това участници с коинфекция с HIV

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

* Цялата анализирана популация обхваща всички рандомизирани участници (N=98), получили поне една доза от някое от изпитваните лекарства (пегинтерферон алфа-2b, рибавирин или Victrelis). Средната възраст на рандомизираните участници е 43,6 години. Разпределението по раси е както следва: 82% бели, 18% небели, 14% чернокожи, 3% азиатци и 1% смесен произход. Разпределението на участниците по пол е 69% мъже и 31% жени. Проучването включва 5-има участници с цироза, като 4 са в рамото с Victrelis.

† Процентът HCV рецидиви представлява процентът на участниците с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението (КЛ) и откриваема HCV-РНК в края на проследяването (КП) от участниците с неоткриваема HCV-РНК в КЛ, при които няма липсващи данни в КП.

‡ ТВО: определя се като неоткриваема¹ плазмена HCV-РНК на 24-а седмица от проследяването. Последната налична стойност в периода на и след 24-а седмица от проследяването (СП). Ако такава стойност липсва, се пренася стойността от 12-а СП.

Пациенти с неуспех на предшестващо лечение: с частичен отговор и с рецидив след предшестващо лечение с интерферон и рибавирин

RESPOND-2 (P05101) е рандомизирано, двойносляпо клинично проучване с успоредни групи, сравняващо две терапевтични схеми – лечение с Victrelis 800 mg три пъти дневно перорално в комбинация с ПР [пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/седмично подкожно и рибавирин, дозиран според телесното тегло (600 – 1 400 mg два пъти дневно) перорално, разделено на два приема] с лечение само с ПР при възрастни участници с хроничен вирусен хепатит С с HCV генотип 1, с доказан отговор на лечението с интерферон (определен въз основа на анамнезата за понижаване на HCV-РНК вирусното натоварване с $\geq 2 \log_{10}$ до 12-а седмица или до неоткриваема HCV-РНК в края на предшестващо лечение с последващо откриване на HCV-РНК в плазмата) и които не са се повлияли от лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин. Пациентите с нулев отговор (определени въз основа на анамнезата за понижаване на HCV-РНК вирусното натоварване с $< 2 \log_{10}$ на 12-ата седмица от предшестващ терапевтичен курс) са изключени. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:2:2 и са стратифицирани в зависимост от отговора на предшестващото лечение (пациенти с рецидив срещу пациенти с частичен отговор от лечението) и подтипа HCV (1a срещу 1b) в следните терапевтични рамена:

- пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 48 седмици (ПР48).
- пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 4 седмици, след което – Victrelis 800 mg три пъти дневно + пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 32 седмици. След това лечението на участниците продължава по различни схеми на лечение, определени според препоръките за лечение според отговора на 8-а терапевтична седмица (ТС) (Victrelis-ЛСО). Всички пациенти в това терапевтично рамо са ограничени до 32-седмично лечение с Victrelis.
 - При участниците с неоткриваема HCV-РНК на ТС8 (пациенти с ранен отговор) и ТС12 завършват лечението на визитата на ТС36.
 - Участниците с откриваема HCV-РНК на ТС8, но в следствие неоткриваема на ТС12 (пациенти с късен отговор), на визитата на ТС36 са преминали сляпо на прием на плацебо, като са продължили лечението си с пегинтерферон алфа-2b + рибавирин още 12 седмици – до обща продължителност на лечението 48 седмици.

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

- пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 4 седмици, след което - Victrelis 800 mg три пъти дневно + пегинтерферон алфа-2b + рибавирин в продължение на 44 седмици (Victrelis-PP48).

Всички участници с откриваема HCV-РНК в плазмата на ТС12 отпадат от лечението. Трайният вирусологичен отговор (ТВО) е определен като неоткриваема¹ HCV-РНК в плазмата на 24-а седмица от проследяването.

Добавянето на Victrelis към лечението с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин повишава значително процента на ТВО в сравнение с лечението само с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (59% до 66% в рамената с Victrelis срещу 21% при контролите на PP48) при рандомизирани участници, получили поне една доза от някое от изпитваните лекарства (цялата анализирана популация) и намалява продължителността на лечението до 36 седмици при много от пациентите след предшестващ неуспех на лечението (вж. Таблица 7). Вторичен анализ на участниците, получили поне една доза Victrelis или плацебо след 4-седмичен въвеждащ период с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин (модифицирана Intent-to-Treat популация), показва ТВО в комбинираната кохорта 61% до 67% в рамената с Victrelis, срещу 22% за контролите на PP48.

Постигането на ТВО има връзка с отговора на пациента към лечението с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин, без значение дали е определено чрез класифициране на отговора на предшестващото лечение, или чрез понижаване на HCV-РНК на ТС4 (вж. Таблица 7). Отговорът на ТС4 е по-значим предиктор за постигане на ТВО, отколкото отговорът на предшестващо лечение, и позволява в хода на лечението да се определи какъв е отговорът на даден пациент на лечението с интерферон.

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

Таблица 7

Траен вирусологичен отговор (ТВО)*, край на лечението (КЛ) и рецидив** при пациенти, които не са се повлияли от предшестващо лечение

		Victrelis-ЛСО (N=162)	Victrelis-ПР48 (N=161)	ПР48 (N=80)	
Всички участници [§]		ТВО ^{††} % (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)
		КЛ%, (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)
		Рецидив ^{**} %, (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)
Отговор на предшестващо лечение	С частичен отговор на предшестващо лечение ^{***}	ТВО ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		КЛ%, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Рецидив ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Предишни рецидиви [†]	ТВО ^{††} %, (n/N)	69 (72/105)	76 (77/103)	29 (15/51)
		КЛ % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Рецидив ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Отговор на въвеждащото лечение [‡] (Редукция на вирусното натоварване)	< 1-log ₁₀ понижение	ТВО ^{††} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		КЛ%, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Рецидив ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥ 1-log ₁₀ понижение	ТВО ^{††} %, (n/N)	75 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		КЛ%, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Рецидив ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Цялата анализирана популация обхваща всички рандомизирани участници (N=403), получили поне една доза от някое от изпитваните лекарства (пегинтерферон алфа-2b, рибавирин или Victrelis). Средната възраст на рандомизираните участници е 52,7 години. Разпределението им според расова принадлежност е както следва: 85% бели, 12% чернокожи, 1% азиатци, < 1% от смесен произход, < 1% местно население на Хавай или други тихоокеански острови.

Разпределението на участниците по пол е 67% мъже и 33% жени.

** Процентът рецидиви представлява процентът на участниците с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението (КЛ) и откриваща се HCV-РНК в края на проследяването (КП) (от участниците с неоткриваема HCV-РНК в КЛ, при които няма липсващи данни в КП).

*** Частичен отговор на предшестващо лечение = пациенти, при които след поне 12-седмично предшестващо лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин не е постигнат ТВО, но при които на TC12 е било наличие понижение на HCV-РНК с $\geq 2 \log_{10}$ и които са имали откриваема HCV-РНК в края на лечението (КЛ).

† Предишни рецидиви = пациенти, при които след поне 12-седмично предшестващо лечение с пегинтерферон алфа и рибавирин не е постигнат ТВО, но при които в края на лечението HCV-РНК е била неоткриваема.

‡ При 11 участници липсва оценка на TC4 (HCV-РНК) и те не са включени в резултатите за отговор на въвеждащото лечение.

§ ТВО: определя се като неоткриваема¹ плазмена HCV-РНК на 24-а седмица от проследяването (СП). Ако след 24-а СП са получени други стойности за HCV РНК, се използва последната налична стойност в периода след 24-а (СП). Ако такива стойности липсват в периода до и след 24-а СП, се използва стойността от 12-а СП. Процентите на ТВО, съгласно подхода „липсва = неуспех“, са: 17/80 [21,3%] за ПР48, 94/162 [58,0%] за Victrelis-ЛСО, 106/161 [65,8%] за Victrelis-ПР48.

§ Броят участници с цирроза е ограничен (39 от общо 49 участници са лекувани с Victrelis).

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

Траен вирусологичен отговор (ТВО) при пациенти, получаващи сходно лечение до ТС36

В таблица 8 е представен трайният вирусологичен отговор по терапевтични рамена при пациенти с неуспех на предшестващо лечение, с ранен отговор и с късен отговор, получавали сходна терапия до ТС36.

Таблица 8
Траен вирусологичен отговор (ТВО)*, край на лечението (КЛ) и рецидиви** при пациенти, с неуспех на предшестващо лечение (с ранен и късен отговор на лечението)

	Victrelis-ЛСО	Victrelis-ПП48	Определената точка на разлика (Victrelis ЛСО минус ПП48) [95% СІ]
Пациенти с ранен отговор (N=144)			
ТВО %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8, -0,3]
КЛ %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Рецидив %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Пациенти с късен отговор (N=75)			
ТВО %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	-7,5 [-11,7, 26,7]
КЛ %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Рецидив %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Като предпазна мярка, от гледна точка на ограничените данни при пациенти с предшестващо лечение с ранен отговор се препоръчва общата продължителност на лечението да се удължи до 48 седмици, в сравнение с проучваната обща продължителност на лечението от 36 седмици (проучвано ЛСО), с 12 седмици последваща фаза на консолидиране с пегинтерферон /рибавирин след края на трикомпонентното лечение до 36-а седмица.

Изпитване с пегинтерферон алфа-2а при пациенти с предшестващо лечение е дало съпоставими резултати с тези на изпитването P05101 (вж. точка 4.4).

Пациенти с неуспех на предшестващо лечение: с нулев отговор, с частичен отговор и с рецидив към предшестващо лечение при лечението с интерферон и рибавирин

PROVIDE (P05514) е отворено проучване с едно терапевтично рамо, с прилагане на Victrelis 800 mg перорално три пъти дневно в комбинация с ПП [пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg седмично подкожно и рибавирин, дозиран според телесното тегло (600 – 1 400 mg два пъти дневно) перорално, разделено на два приема] при възрастни участници с хронична вирусна инфекция на хепатит С (HCV) генотип 1, които не са постигнали ТВО като участници в ПР контролните рамена на предишни Фаза 2 и 3 проучвания на комбинирано лечение с Victrelis. Участниците, включени в PROVIDE в рамките на 2 седмици след последната доза ПП в изходното проучване получават Victrelis 800 mg три пъти дневно + ПП в продължение на 44 седмици. Участниците, които не са могли да бъдат включени в това проучване в рамките на две седмици, получават ПП в продължение на 4 седмици, последвано от Victrelis 800 mg три пъти дневно + ПП в продължение на 44 седмици.

Участниците включват 62% (104/168) с генотип 1a и 38% (63/168) с генотип 1b. Десет процента от участниците (17/168) са били с цироза, включително 3-ма пациенти (6%) с нулев отговор от предшестващо лечение, 2-ма (7%) с рецидив от предшестващо лечение и 12 (14%) пациенти - с частичен отговор от предшестващо лечение.

Процентът ТВО при участници, които са получили поне една доза от някой от изпитваните лекарствени продукти (Intent-to-Treat популация) е представен в Таблица 9. Процентът ТВО

при тези, които са получили поне една доза Victrelis (т.е изключват се пациентите, които са отпаднали от проучването по време на въвеждането на ПР) е 41% за пациенти с нулев отговор, 67% за пациенти с частичен отговор и 96% за пациенти с рецидив.

Таблица 9

Траен вирусологичен отговор (ТВО)^{*}, край на лечението (КЛ) и честота на рецидиви^{**} при участници с неуспех на предшестващо лечение

	Нулев отговор ^{***} в изходното проучване (52)	Частичен отговор ^{****} в изходното проучване (85)	Рецидив [†] в изходното проучване (29)	Всички (168)
ТВО [§] % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
КЛ % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
Рецидив ^{**} % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (3/119)

*Популацията пациенти, приели поне една доза (Intent-to-Treat, ИТТ популация) включва всички участници (N=168), които са приели поне една доза от някой от изпитваните лекарствени продукти (пегинтерферон алфа-2b, рибавирин или Victrelis). Разпределението на участниците по раса е било както следва: 84% бели, 13% чернокожи, 2% азиатци и 1% други.

Разпределението на участниците по пол е 67% мъже и 33% жени.

** Честотата на рецидив е съотношението на участниците с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението (КЛ) и с откриваема HCV-РНК в края на проследяването (КП) спрямо участниците, които са с неоткриваема HCV-РНК в КЛ и при които няма липсващи данни в КП.

***Нулев отговор: участник, при който има по-малко от 2 log₁₀ понижаване на HCV-РНК на 12-а терапевтична седмица с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин.

**** Частичен отговор: участник, при който след поне 12-седмично предшестващо лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин не е постигнат ТВО, но при който в 12-а седмица е било налице понижение на HCV-РНК с $\geq 2 \log_{10}$ и който е имал откриваема HCV-РНК в края на лечението.

† Рецидив: участник, при който след поне 12-седмично предшестващо лечение с пегинтерферон-2b алфа и рибавирин не е постигнат ТВО, но при който в края на лечението HCV-РНК е била неоткриваема.

§ ТВО: определя се като неоткриваема плазмена HCV-РНК на 24-а седмица на проследяване СП. Ако след 24-а СП са получени други стойности за HCV РНК, се използва последната налична стойност в периода след 24-а СП. Ако такива стойности липсват в периода до или след 24-а СП, се използва стойността от 12-а СП.

Данни за дългосрочна ефикасност

Тригодишно проследяващо проучване при участници, постигнали ТВО с терапевтична схема с Victrelis, показва че > 99% (693/696) от пациентите поддържат ТВО (без рецидив) по време на проследявания период (медиана на продължителност 3,4 години).

Експлораторен фармакогеномен анализ на IL28B в изпитвания във фаза 3 на Victrelis

Генетичен вариант в близост до гена, кодиращ интерферон-ламбда-3 (*IL28B* rs12979860, замяна на С с Т) е силен предиктор на отговор на лечението с пегинтерферон алфа-2b/рибавирин.

IL28B rs12979860 е генотипизиран при 653 от 1 048 (62%) участници в SPRINT-2 (нелекувани преди това) и 259 от 394 (66%) участници в RESPOND-2 (с неуспех на предшестващо лечение) [вж. точка 5.1 за описание на клиничните изпитвания]. Резултатите от този ретроспективен подгрупов анализ трябва да се разглеждат с повишено внимание поради малкия размер на извадката и потенциалните различия в демографските или клиничните особености на включените в подизпитването пациенти в сравнение с общата популация в изпитванията.

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

Степента на допълнителната полза от Victrelis, добавен към двукомпонентната терапия при пациентите с генотип С/С, ще зависи от вероятността за постигане на ТВО с прилагане само на двукомпонентната терапия. От пациентите с генотип С/С на трикомпонентна терапия, 89% с неуспех от предшестващо лечение са с неоткриваема HCV-РНК на ТС8 и са подходящи за по-краткотрайно лечение, в сравнение с 52% от нелекуваните пациенти с генотип, различен от С/С.

Таблица 10

Траен вирусологичен отговор (ТВО) в зависимост от *IL28B* rs12979860 генотипа

Клинично изпитване	Генотип <i>IL28B</i> rs12979860	ПП48* ТВО, % (n/N)	Victrelis-ЛСО* ТВО, % (n/N)	Victrelis-ПП48* ТВО, % (n/N)
SPRINT-2 (нелекувани преди това участници)	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 (участници с неуспех на предшестващо лечение)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (48/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (13/18)

*Моля, вижте точка 5.1 за описание на клиничните изпитвания за всяко рамо.

В процес на проучване е дали ранният вирусологичен отговор и/или генотипа *IL28B* могат надеждно да идентифицират пациентите, които вероятно няма да имат значима полза от боцепревив (по-висока степен на ТВО или съкратен курс на лечение), добавен към двукомпонентното лечение.

Използване на намаляване на дозата рибавирин спрямо еритропоетин в лечението на анемия при нелекувани преди това участници

За да се сравнят две стратегии за лечение на анемия (използване на еритропоетин спрямо намаляване на дозата на рибавирин) е проведено рандомизирано, отворено проучване с успоредни рамена (P06086), при 687 участници, включващо и 60 пациенти с цироза с нелекувана преди това СНС генотип 1 инфекция, които са развили анемия по време на лечение с Victrelis 800 mg перорално три пъти дневно, в комбинация с ПР [пегинтерферон алфа-2b 1,5 µg/kg/седмично подкожно и рибавирин, дозиран според теглото (600 – 1 400 mg два пъти дневно), перорално, разпределен в две дози дневно].

В случай, че с еритропоетинните концентрации на хемоглобин са продължавали да намаляват до $\leq 8,5$ g/dl, е можело участниците да бъдат допълнително лекувани за анемията, включително чрез използване на еритропоетин или намаляване на дозата рибавирин.

Степента на ТВО при участници, рандомизирани да получават намалена доза рибавирин е сравнима с тази при участници, рандомизирани да получават еритропоетин.

Таблица 11

Траен вирусологичен отговор (ТВО) * честота на рецидиви[†] при използване на намаляване на дозата рибавирин спрямо еритропоетин за овладяването на анемия при нелекувани преди това участници

	Участници, рандомизирани да получават намалена доза рибавирин (N=249)	Участници, рандомизирани да получават еритропоетин (N=251)
ТВО [‡] % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Рецидиви % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* Цялата анализирана популация обхваща всички участници, които са развили анемия (серумен хемоглобин приблизително ≤ 10 g/dl по време на периода на лечение) и са рандомизирани да получават намалена доза рибавирин или еритропоетин (N=500). Средната възраст на рандомизираните участници е 49 години. Разпределението на участниците по раса е следното: 77% бели, 19% чернокожи и 4% други. Разпределението на участниците по пол е 37% мъже и 63% жени.

[†] Честотата на рецидивите е съотношението между участници с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението (КЛ) и откриваема HCV-РНК в края на проследяването (КП) след участници с неоткриваема HCV-РНК в КЛ, при които няма липсващи данни в КП.

[‡] ТВО: определя се като неоткриваема¹ плазмена HCV-РНК на 24-а седмица от проследяването (СП). Ако след 24-а СП са получени други стойности за HCV РНК, се използва последната налична стойност за периода след 24-а СП. Ако такива стойности липсват в периода до или след 24-а СП, се използва стойността от 12-а СП. Процентите на ТВО съгласно подхода „липсва= неуспех“, са сходни с тези в таблицата: 69,9% (174/249) за участници, рандомизирани да получават намалена доза рибавирин; 68,5% (172/251) за участници, рандомизирани да получават еритропоетин.

За овладяване на анемията 77 участници са получили ≥ 5 стъпки намаляване на дозата рибавирин. За повечето от тези участници (n=54), най-ниската доза рибавирин, получавана в продължение на поне 14 дни е ≥ 600 mg/дневно. Ограничен брой участници (n=12) са получавали рибавирин ≤ 200 mg/дневно в продължение на поне 14 дни.

Честотата на прекратяване на лечението поради анемия е 2% (5/249) при участници, рандомизирани да получават намалена доза рибавирин и 2% (6/251) при участници, рандомизирани да получават еритропоетин. Честотата на кръвопреливане е 4% (10/249) при участниците, рандомизирани да получават намалена доза рибавирин и 2% (5/251) при участниците, рандомизирани да получават еритропоетин.

Използването на средства, стимулиращи еритропоезата, се свързва с повишен риск от тромбоемболични събития, включително белодробен емболизъм, остър инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт и дълбока венозна тромбоза.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Victrelis в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хроничен вирусен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

¹ В клиничните изпитвания HCV РНК в плазма е определена по метода на Roche COBAS Taqman с граница на откриване 9,3 IU/ml и граница на количествено определяне 25 IU/ml.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение боцепревир се абсорбира с медиана на T_{\max} 2 часа. AUC, C_{\max} и C_{\min} в стационарно състояние се повишават по-малко от пропорционално на дозата, като експозициите при дози 800 mg и 1 200 mg показват значително припокриване, което говори за намаляване на абсорбцията при по-високи дози. Кумулирането е минимално и фармакокинетично стационарно състояние се постига след приблизително 1 ден при приложение три пъти дневно.

При здрави участници, приемащи само боцепревир 800 mg три пъти дневно, експозицията му се характеризира с AUC(τ) 6 147 ng.h/ml, C_{\max} 1 913 ng/ml и C_{\min} 90 ng/ml. Фармакокинетичните показатели са сходни при здрави участници и при инфектирани с HCV участници.

Абсолютната бионаличност на Victrelis не е проучвана.

Ефекти на храната върху абсорбцията след перорален прием

Victrelis трябва да се прилага с храна. В сравнение с прием на гладно, при прилагане на доза 800 mg три пъти дневно храната повишава експозицията на боцепревир с до 60%. Бионаличността на боцепревир не зависи от вида на храната (напр. богата на мазнини в сравнение с бедна на мазнини) или от това дали е приет 5 минути преди хранене, по време на хранене или непосредствено след хранене.

Разпределение

В стационарно състояние боцепревир има среден привиден обем на разпределение (V_d/F) приблизително 772 l. При хора, след прием на еднократната доза Victrelis 800 mg, приблизително 75% от лекарствения продукт се свързва с плазмените протеини. Боцепревир се прилага като смес от два диастереоизомера в приблизително равно количество, които в плазмата се превръщат бързо един в друг. В стационарно състояние съотношението между експозициите на двата диастереоизомера е приблизително 1:2, като основният диастереоизомер е фармакологично активният.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че боцепревир се метаболизира основно по медиран от алдо-кеторедуктазата (AKP) метаболитен път до кеторедуцирани метаболити, които са неактивни срещу HCV. След прием на еднократна перорална доза от 800 mg маркиран ^{14}C -боцепревир, най-голямото количество циркулиращи метаболити представляват диастереоизомерна смес от кеторедуцирани метаболити със средна експозиция, надвишаваща приблизително 4 пъти тази на боцепревир. Боцепревир също така се подлага – в по-малка степен на окислително метаболизиране, медирано от CYP3A4/5.

Елиминиране

Боцепревир се елиминира със среден плазмен полуживот ($t_{1/2}$) приблизително 3,4 часа. Средният тоталният клирънс (CL/F) на боцепревир е приблизително 161 l/h. След еднократен перорален прием на 800 mg маркиран ^{14}C -боцепревир, приблизително 79% и 9 % от приетата доза се екскретират съответно с фецеса и урината, като приблизително 8% и 3% от приетия радиоактивен въглерод се елиминира като боцепревир съответно с изпражненията и урината. Данните показват, че боцепревир се елиминира главно през черния дроб.

Специални популации

Чернодробно увреждане

В проучване при пациенти с различна степен на стабилно хронично чернодробно увреждане (леко, умерено и тежко) не се установяват клинично значими различия между фармакокинетичните показатели и не се препоръчва корекция на дозата. За допълнителна информация относно употребата на Victrelis при пациенти с чернодробно заболяване в напреднал стадий вижте точка 4.4.

Бъбречно увреждане

Не се установяват клинично значими различия във фармакокинетичните показатели при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) и здрави участници. Боцепревир не се елиминира при диализа. При тези пациенти, както и при пациенти с всяка друга степен на бъбречно увреждане, не се налага корекция на дозата.

Пол

В клиничните проучвания във фаза III при възрастни пациенти не са наблюдавани фармакокинетични различия, свързани с пола.

Раса

Популационно-фармакокинетичният анализ на Victrelis сочи, че расовата принадлежност няма забележим ефект върху експозицията.

Възраст

Популационно-фармакокинетичният анализ на Victrelis сочи, че възрастта няма забележим ефект върху експозицията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучване *in vitro* с влакна на Purkinje от кучета, боцепревир удължава продължителността на акционния потенциал с обратна зависимост от честотата; клиничното значение остава неясно.

Изпитванията на боцепревир за токсичност при многократно приложение показват развитие на тестикуларна дегенерация при плъхове при системни експозиции, които са по-ниски от експозицията при препоръчаната терапевтична доза при хора. Такъв ефект не се наблюдава при мишки или маймуни.

Боцепревир не е генотоксичен при набора от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително в теста за мутагенен потенциал при бактерии, в теста на човешки лимфоцити от периферна кръв и в микронуклеарния тест при мишки.

В 2-годишни проучвания за карциногенен потенциал не е наблюдаван такъв, но при мишки честотата на развитие на хепатоцелуларен аденом е повишена при системни експозиции, надвишаващи 5,7 пъти експозициите при хора при препоръчителната терапевтична доза, като това повишаване не е статистически значимо. При плъхове не се наблюдава развитие на карциноми или аденоми. Смята се, че развитието на хепатоцелуларни тумори се дължи на ензимна индукция и следователно няма клинична значимост при хора.

Установено е, че боцепревир/derivati на лекарството се излъчват в млякото на кърмещи плъхове. Смята се, че при хора експозицията на боцепревир при кърмачета е под 1% от дозата.

При плъхове, боцепревир предизвиква обратими ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове при експозиции, надвишаващи 1,2 пъти експозицията при хора при препоръчителната терапевтична доза. При мъжки плъхове също е наблюдаван понижен фертилитет, най-вероятно в резултат на тестикуларна дегенерация (при мишки и зайци не е наблюдавана тестикуларна дегенерация). Установено е, че при плъхове и

зайци в дози, които са токсични за майката, боцепревир не проявява ембриотоксичен и тератогенен потенциал.

Данните, получени при млади плъхове предполагат, че фармакокинетичният профил на боцепревир може да е различен от този при възрастни плъхове, вероятно поради незрелостта на някои метаболитни пътища. Липсват клинични данни за експозиция при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Натриев лаурилсулфат
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано нишесте
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата:

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

Червено печатно мастило, съдържащо:

Шеллак
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранение от фармацевта

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранение от пациента

• Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) до изтичане на срока на годност.

ИЛИ

• Да се съхранява извън хладилник при температура до 30°C за не повече от 3 месеца преди изтичането на срока на годност. След този период лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни полихлоротрифлуороетилен/PVC/алуминиеви блистери, съдържащи 4 твърди капсули в блистерно гнездо. Всяко блистерно гнездо е запечатано топлинно с отлепващо се покритие, като всеки блистер съдържа 3 блистерни гнезда.

Видове опаковки: картонена кутия с 84 твърди капсули, и групова опаковка, съдържаща 336 (4 опаковки по 84) твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 юли 2011 г.

Дата на последно подновяване: 18 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ ИЛИ ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение 1: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че при пускането на продукта на пазара всички лекари, които се очаква да предписват или използват Victrelis, са снабдени с обучителен пакет за медицински специалисти съдържащ:

- Обучителни материали за лекаря (ОМЛ)
- Кратка характеристика на продукта (пълна)
- Листовка за пациента

ОМЛ трябва да съдържат следните ключови елементи:

- Подробна информация относно риска от хематологични нарушения (специално анемия), свързани с Victrelis, съдържащ фактическо описание на хематологичните нарушения по отношение на честотата и времето на поява и свързаните клинични симптоми.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна кутия с Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vitrelelis 200 mg твърди капсули
боцепревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg боцепревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 336 (4 опаковки по 84) твърди капсули
84 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ (ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ



Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.
Не избулвайте таблетката през блистера.
Да се приема с храна.
Да се приема 3 пъти на ден: сутрин, следобед и вечер.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**Съхранение от фармацевта**

Да се съхранява в хладилник.

Съхранение от пациента

- Да се съхранява в хладилник до изтичане на срока на годност.

ИЛИ

- Да се съхранява извън хладилник при температура до 30°C за не повече от 3 месеца преди изтичането на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/704/001 336 твърди капсули
EU/1/11/704/002 34 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Victrelis

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна кутия без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Victrelis 200 mg твърди капсули
боцепревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg боцепревир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 твърди капсули. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ



За перорално приложение.
Не избутвайте таблетката през блистера.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

- Да се съхранява в хладилник до изтичане на срока на годност.
- ИЛИ
- Да се съхранява извън хладилник при температура до 30°C за не повече от 3 месеца преди изтичането на срока на годност.
- Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/704/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vitrilis

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vitreolis 200 mg твърди капсули
боцепревир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО



Отворете тук

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Victrelis 200 mg твърди капсули боцепревир (boceprevir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Victrelis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Victrelis
3. Как да приемате Victrelis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Victrelis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Victrelis и за какво се използва

Какво представлява Victrelis

Victrelis съдържа активно вещество, наречено боцепревир, което помага на организма да се бори с вируса на хепатит С, като спира размножаването му. Victrelis трябва винаги да се използва заедно с два други лекарствени продукта. Те се наричат пегинтерферон алфа и рибавирин. Victrelis не трябва да се използва самостоятелно.

За какво се използва Victrelis

Victrelis, в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, се използва при хроничен вирусен хепатит С при възрастни пациенти (наричана още HCV инфекция).

Victrelis може да се използва при възрастни пациенти, които се лекуват за първи път за HCV инфекция, както и при такива, които преди това са използвали лекарства, наречени „интерферони“ или „пегилирани интерферони“.

Как действа Victrelis

Victrelis потиска директната репликация на вируса и по този начин допринася за намаляване количеството на вируса на хепатит С в организма Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Victrelis

Не приемайте Victrelis в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин, ако:

- сте **алергични** към боцепревир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- сте **бременна**
- имате заболяване, наречено „автоимунен хепатит“
 - приемате бепридил, пимозид, луразидон, мидазолам през устата, триазолам през устата, симвастатин, ловастатин, алфузосин, силодосин, ерготаминови лекарства (като дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин или метилергоновин), лумефантрин, халофантрин, кветиапин или инхибитори на тирозин киназата.

Не приемайте Victrelis, ако някое от изброените по-горе важи за Вас. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате Victrelis. Напомняне: Моля, прочетете и точка „Не приемайте“ в листовките за пациента на пегинтерферон алфа и рибавирин, преди да започнете да приемате Victrelis.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство, ако:

- някога сте имали проблеми с кръвта като например **анемия** (нямате достатъчно здрави червени кръвни клетки, които пренасят кислород до органите Ви).
- някога сте имали проблем с кръвта като например неутропения (липса на определен вид бели кръвни клетки). Неутропенията намалява способността на организма да се бори с инфекции.
- някога сте имали проблеми с кръвта като панцитопения (комбинация от нисък брой тромбоцити, еритроцити и левкоцити)
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви наблюдава отблизо.
- имате чернодробна недостатъчност
- имате други проблеми с **черния дроб** в допълнение към инфекцията с вируса на хепатит С
- имате **ХИВ** (човешки имунодефицитен вирус) или някога сте имали други проблеми с имунната система
- имате трансплантиран орган
- сте инфектирани с вирус на хепатит С с генотип, различен от 1
- сте пациент след неуспешно лечение с HCV протеазен инхибитор
- имате или някой в семейството Ви има нередовен пулс, по-специално състояние, наречено „удължаване на QT-интервала“
- имате ниско съдържание на калий в кръвта (хипокалиемия).

Ако някое от изброените по-горе важи за Вас (или ако не сте сигурни), консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате Victrelis.

При едновременно приложение на Victrelis с пегинтерферон алфа и рибавирин има съобщения за сериозни алергични реакции. За повече информация, моля вижте „Възможни нежелани реакции“.

Изследвания

Вашият лекар ще Ви прави редовни изследвания на кръв. Тези изследвания на кръв се правят по няколко причини:

- за да разбере лекарят Ви дали Вашето лечение е ефикасно
- за да помогнат на лекаря Ви да реши колко време ще бъдете лекувани с Victrelis
- за да провери лекарят Ви за нежелани реакции.

Други лекарства и Victrelis

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това включва и лекарства, които се купуват без рецепта, както и билкови препарати.

В частност не приемайте Victrelis, ако приемате някое от следните лекарства:

- алфузосин и силодосин – използвани при симптоми на уголемена простата
- бепридил – използва се при проблеми със сърцето
- пимозид или луразидон – използва се при проблеми с психичното здраве
- приеман през устата мидазолам или приеман през устата триазолам – успокоителни средства
- статини – симвастатин или ловастатин
- ерготаминови лекарства – като дихидроерготамин месилат, ергоновин, ерготамин тартрат или метилергоновин – използват се при мигрена и клъстерно главоболие

- лумефантрин и халофантрин – антималярийни лекарства
- кветиапин – използван при лечение на шизофрения, биполарно разстройство и тежък депресивен епизод
- инхибитори на тирозин киназата – използват се като противоракови лекарства

Не приемайте Victrelis, ако приемате някое от изброените лекарства. Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате Victrelis.

Също така уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- противозачатъчни лекарства - дроспиренон
- индуктори на CYP3A4 (като антибиотик - рифампицин и антиконвулсанти - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин)
- антиаритмични лекарства – амиодарон, хинидин
- противомикробно лекарство – пентамидин
- някои невролептици
- противогъбични лекарствени продукти – кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол
- HIV нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза – ефавиренц, етравирин
- HIV протеазни инхибитори – атазанавир, дарунавир, лопинавир, ритонавир
- интравенозни успокоителни – бензодиазепини (напр. алпразолам, глудазолам, триазолам)
- имуносупресори – такролимус, сиролимус, циклоспорин
- някои статини – аторвастатин или правастатин
- метадон
- хормонозаместителна терапия – лекарства на основага на естроген
- лекарства, използвани за понижаване на кръвното налягане – блокери на калциевите канали (напр. амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, верапамил)
- лекарства, използвани за лечение на симптоми на уголемена простата – доксазосин и тамсулосин
- варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Поради употребата на Victrelis с рибавирин, трябва да се избягва забременяване. Рибавирин може да бъде много вреден за плода. Затова Вие и Вашият партньор трябва да вземете **специални предпазни мерки** при полов контакт, ако съществува възможност за забременяване:

- ако сте **жена** в детеродна възраст и приемате рибавирин:

Трябва да имате отрицателен резултат при тест за бременност преди началото на лечението, всеки месец по време на лечението и в продължение на 4 месеца след края на лечението. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция през цялото време, докато приемате рибавирин, както и в продължение на 4 месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

- ако сте **мъж** и приемате рибавирин:

Не трябва да имате полов контакт с бременна жена, освен ако не използвате **презерватив**. Това ще намали възможността за навлизане на рибавирин в организма ѝ. Ако Вашата партньорка не е бременна, но е в детеродна възраст, всеки месец по време на лечението и в продължение на 7 месеца след края му тя трябва да си прави тест за бременност. Вие и Вашата партньорка трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на 7 месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар.

Възможно е боцепревив да се излъчва в кърмата. Ако кърмите, Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете кърменето или да спрете приема на Victrelis, докато кърмите.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Бременност и кърмене” в листовката за пациента на пегинтерферон алфа и рибавирин, преди да започнете да приемате Victrelis.

Шофиране и работа с машини

Victrelis не засяга способността Ви да шофирате или да използвате инструменти или машини. Въпреки това, комбинираното лечение с Victrelis, пегинтерферон алфа и рибавирин може да Ви накара да чувствате умора, слабост, световъртеж, промени в кръвното налягане, замъглено зрение. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Victrelis съдържа лактоза

Victrelis съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар някога Ви е казал, че имате непоносимост или не можете да смилате някои захари – например че имате Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Victrelis

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза на Victrelis е 4 капсули три пъти дневно (общо 12 капсули дневно). Приемайте капсулите сутрин, следобед и вечер с храна или лека закуска. Приемът без храна може сериозно да компрометира шанса за успех на лечението.

Как да приемате това лекарство

- Отлепете покритието на блистера – не избулвайте капсулата през блистера, понеже при избулване тя може да се разчупи.
- Приемайте това лекарство през устата.
- Това лекарство трябва да се приема с храна или лека закуска.
- Victrelis винаги се приема в комбинация с пегинтерферон алфа и рибавирин.
- Продължителността на прилагане на тези лекарства ще зависи от Вашия отговор към лечението и лечебния план.

Напомняне: Моля, прочетете също раздел „Възможни нежелани реакции” в Листовката за пациента на пегинтерферон алфа и рибавирин, преди да започнете да приемате Victrelis.

Ако сте приели повече от необходимата доза Victrelis

Ако сте приели повече от необходимата доза Victrelis, говорете с лекаря си или незабавно отидете в най-близката болница или спешен център.

Ако сте пропуснали да приемете Victrelis

- Ако сте пропуснали една доза и до следващата Ви доза остават повече от 2 часа, приемете пропуснатата доза с храна. След това продължете да приемате капсулите си както обикновено.
- Ако обаче до следващата Ви доза остават по-малко от 2 часа, прескочете пропуснатата доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви въпроси за това какво да правите, консултирайте се с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Victrelis

Не спирайте приема на Victrelis, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го спрете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт, тъй като Вашето лечение може да не действа.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При приема на този лекарствен продукт могат да се развият следните нежелани реакции:

Спрете приема на Victrelis и незабавно отидете на лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

- затруднено дишане или преглъщане, свиркане в гърдите, копривна треска, сърбеж, подуване на лицето, очите, устните, езика или гърлото – това са симптоми на алергична реакция.

Останалите нежелани реакции включват:

Много чести (може да се развият при повече от 1 на 10 души)

Общи: главоболие; втрисане, повишена температура, гадене; грипоподобни симптоми, замаяване; липса на енергия, нарушен сън; намален апетит, загуба на тегло; задух

Уста, нос или гърло: кашлица; сухота в устата; странен вкус

Кожа и коса: суха кожа, сърбеж, обрив; косопад или изтъняване на косата

Стави и мускули: необичайна слабост; болезнени и оточни стави; болки в мускулите, които не се дължат на натоварване

Стомах и черва: диария; повръщане

Психични нарушения: тревожност; дълбока тъга или чувство за безполезност (депресия); раздразнителност, напрегнатост и безпокойство

Кръв: намален брой на червените кръвни клетки (анемия), понижаване на броя на червените кръвни клетки – симптомите на тази нежелана реакция може да включват отпадналост, главоболие, задух при натоварване; намален брой на неутрофилите (неутропения), понижаване на броя на белите кръвни клетки – симптомите на тази нежелана реакция може да включват по-често от обичайно развитие на инфекции – включително с повишаване на температурата, силно втрисане, възпаление на гърлото или язви в устата

Чести (може да се развият при по-малко от 1 на 10 души)

Общи: треперене; припадъци; затруднено дишане; жажда; безсъние; пулсиращо главоболие; общо чувство за неразположение; световъртеж

Очи или уши: сухота в очите; шум в ушите; промени в зрението

Уста, нос или гърло: болка в устата, зъбобол; болка при преглъщане; кървене от носа, запушен нос; промени в обонянието; възпалени и надигнати участъци от устната лигавица; силна жажда със сухота в устата или суха кожа; увеличаване на щитовидната жлеза, оток на шията или ларинкса; щитовидна жлеза с понижена активност; язви или оток на устата; парене на езика; напрежение или тежест в носа, бузите или зад ушите – понякога с пулсиращо главоболие, повишена температура или запушен нос (синусит)

Кожа и коса: херпес, изтръпване или „мравучкане“ на кожата; намалена чувствителност при допир; кожен обрив, надигнат кожен обрив, зачервяване на кожата; зачервен и надигнат кожен обрив, понякога с изпълнени с гной мехури; гореща, болезнена и зачервена кожа, понякога с повишаване на температурата и втрисане; усилено изпотяване, развитие на кожно заболяване с плътни зачервени кожни участъци – понякога със сребристи люспи

Стави и мускули: мускулни спазми; отпадналост, мускулна слабост, чувство на студ; болка в гърба, болка във врата, болки в ръцете или краката

Стомах и черва: болки в стомаха и в горната дясна част на корема или гърба; чувство на парене в стомаха, стомашно разстройство; усещане за раздуване на корема, оригване

Анус: повишено отделяне на газове; хемороиди; запек (констипация)

Пикочни пътища: по-често уриниране от обичайното

Полови нарушения: понижено либидо, затруднено получаване или поддържане на ерекция

Психични нарушения: промени на настроението, тревожност; загуба на паметта, затруднена концентрация

Гърди: затруднено дишане; дискомфорт в гърдите, болки в гърдите; чувство за тежест в гърдите със затруднено дишане или хрипове

Сърце и кръвообращение: ускорена или неравномерна сърдечна дейност; високо или ниско кръвно налягане

Кръв: намаляване на броя на тромбоцитите – симптомите на тази нежелана реакция може да включват кървене или по-лесно от обичайното образуване на синини; високи нива на захар (глюкоза) в кръвта; високи нива на триглицеридите в кръвта; високи нива на пикочна киселина в кръвта; комбинация от нисък брой тромбоцити, еритроцити и левкоцити (панцитопения); тежък спад в броя на неутрофилите (агранулоцитоза)

Нечести (може да се развият при по-малко от 1 на 100 души)

Общи: прималяване, артрит; засилена тенденция за кървене; подуване на лимфните възли във врата, под мишниците и слабините; силно парене или пробощаща болка; повишена чувствителност към светлина, звуци, допир, променен вкус; диабет;

Очи или уши: зачервяване на очите; болка в очите; глухота; намален слух; оток около клепачите; повишено съзене; секрция от ушите или очите; променена чувствителност около окото, червени петна по бялото на очите, пожълтяване на бялото на очите или на кожата.

Уста, нос или гърло: дрезгав глас, сухота в гърлото или устните; болезнени или кървящи венци; повишена чувствителност на зъбите или зъбобол; оток на езика, промяна на цвета на езика или развитие на язви по езика; мехури по езика; силна болка при преглъщане; болка в гърдите, в близост до белия дроб; засилване на болката в гърдите при поемане на въздух; неконтролируемо слюноотделяне, щитовидна жлеза с повишена активност.

Кожа и коса: копривна треска; язви; непоносимост към топлина; силно зачервяване на лицето; побледняване на лицето; пожълтяване на кожата; обриви при излагане на слънчева светлина; нарушено заздравяване на раните

Ходила или ръце, горни или долни крайници: чувство за болка, „мравучкане”, изтръпване; образуване на тромби (съсиреди) във вени; чувство за изстиване на ръцете или краката; болезнено възпаление на ставите, най-често на краката (подагра)

Стомах и черва: болка в долната част на корема; панкреатит

Пикочни пътища: болка при уриниране; парене при уриниране или затруднено уриниране; няколкократно уриниране през нощта

Ректум или анус: анален сърбеж; невъзможност за изхождане или промяна в цвета на изпражненията; учестено изхождане; кървене от ануса.

Полови нарушения: пропускане на менструация; по-обилна или по-продължителна от обичайно менструация; кървене от матката (т.е. продължаващо > 7 дни или прекомерно кървене на нередовни или по-чести от нормалното интервали, кървене, появяващо се при жени в менопауза най-малко 6 месеца до 1 година след спиране на менструацията.

Психични заболявания: гняв; враждебно отношение или поведение; заплашително поведение; злоупотреба с вещества, промени в поведението; обърканост; мисли за самоубийство; внезапно силно чувство на страх или мрачни предчувствия; чувство за преследване; затруднено разрешаване на проблеми.

Мускули: болки в костите, локализирана или разпространена болка.

Гърди: пневмония

Сърце или кръвообращение: неравномерна или ускорена сърдечна дейност; сърдечно заболяване, дължащо се на лошо кръвоснабдяване на сърцето.

Кръв: ниски нива на калий в кръвта; високи нива на калций в кръвта.

Редки (може да се развият при по-малко от 1 на 1 000 души)

Общи: затруднено дишане или преглъщане; тумор на щитовидната жлеза; инфекция на кръвта; подуване или бучки в различни органи; заболяване, водещо до прогресираща мускулна парализа; мозъчно заболяване – симптомите могат да включват главоболие и повишена температура, парализа на част от тялото, схващане на врата или повишена чувствителност към светлина

Очи или уши: болки в ушите

Кожа и коса: зачервяване на кожата; бактериална инфекция на кожата

Стомах и черва: проблеми с храносмилането; повръщане на кръв; повръщане, диария и и силна болка в горния десен ъгъл на стомаха (корема)

Полови органи: намаляване на спермата

Психични нарушения: промени на настроението; чувство, че животът Ви се разпада; виждане, усещане или чуване на несъществуващи неща (халюцинации); мисли за самоубийство, опит за самоубийство; чувство на голямо щастие (мания), последвано от чувство на дълбока тъга или чувство за непълноценност

Гърди: задух в легнало положение; тежка белодробна инфекция като пневмония; остри болки в гърдите, които се засилват при дишане; болка зад гръдната кост, която може да се разпространява към врата и раменете

Сърце или кръвообращение: инфаркт; спиране на дишането; образуване на тромби (съсиреци) в краката или ръцете; понижен кръвоток към части от мозъка (напр. замайване, двойно виждане или слабост в двете части на тялото).

С неизвестна честота: (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

Кожа и коса: тежък обрив, който може да се придружава от повишена температура, умора, подуване на лицето или лимфните възли, увеличен брой еозинофили (вид бели кръвни клетки), въздействия върху черния дроб, бъбреците или белия дроб (реакция наречена DRESS); тежки кожни реакции, включително поява на мехури или лющене на кожата (реакция, наречена синдром на Стивънс-Джонсън)

Бъбрек: бъбречно увреждане (в повечето случаи обратимо след прекъсване на лечението)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Victrelis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след "Годен до:" и върху блистера след „EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранение от фармацевта

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранение от пациента

• Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) до изтичане на срока на годност.

ИЛИ

• Да се съхранява извън хладилник при температура до 30°C за не повече от 3 месеца преди изтичането на срока на годност. След този период, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Victrelis

- Активното вещество е боцепревир. Всяка твърда капсула съдържа 200 mg боцепревир.
- Другите съставки са: натриев лаурилсулфат, микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий, прежелатинизирано нишесте, магнезиев стеарат, жълт железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172), титанов диоксид (E171), желатин и шеллак.

Как изглежда Victrelis и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули са с жълтеникаво-кафяво капаче с лого „MSD”, отпечатано с червено мастило, и почти бяло тяло с код „314”, отпечатан с червено мастило.

Отлепващи се блистери, съдържащи 12 твърди капсули (3x4 капсули в блистер).

Видове опаковки: картонена кутия с 84 твърди капсули, и групова опаковка, съдържаща 330 (4 опаковки по 84) твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Обединено кралство

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 610 111
dpos_czechslovak@merck.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 570 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.