

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Victrelis 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg μπουσεπεβίρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 56 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Κάθε καψάκιο έχει ένα κιτρινο-καφέ, αδιαφανές πάμα με το λογότυπο «MSD» τυπωμένο με κόκκινο μελάνι και ένα υπόλευκο, αδιαφανές σώμα με τον κωδικό «314» τυπωμένο με κόκκινο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Victrelis ενδείκνυται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον γονότυπο 1 της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC), σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, σε ενήλικες ασθενείς με αντιτροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με το Victrelis θα πρέπει να πραγματοποιείται από κάποιον γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Δοσολογία

Το Victrelis πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Victrelis πρέπει να ληφθεί υπόψη η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης (PR).

Η συνιστώμενη δόση του Victrelis είναι 800 mg, χορηγούμενα από στόματος τρεις φορές ημερησίως (TID) συνοδεία τροφής (ένα γεύμα ή ελαφρύ πρόχειρο φαγητό). Η μέγιστη ημερήσια δόση του Victrelis είναι 2.400 mg. Η χορήγηση απουσία τροφής ενδέχεται να συσχετίζεται με μία καθαρή απώλεια της αποτελεσματικότητας λόγω μη βέλτιστης έκθεσης.

Ασθενείς χωρίς κίρρωση που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία

Οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις διαφέρουν για ορισμένες υποομάδες από τη δοσολογία που μελετήθηκε στις δοκιμές Φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1

Διάρκεια της θεραπείας με χρήση κατευθυντήριων γραμμών βάσει Κατευθυνόμενης από την Ανταπόκριση Θεραπείας (RGT) σε ασθενείς χωρίς κίρρωση που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη

	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ* (Αποτελέσματα HCV-RNA [†])		ΕΝΕΡΓΕΙΑ
	Την Εβδομάδα Θεραπείας 8	Την Εβδομάδα Θεραπείας 24	
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει Προηγούμενη Θεραπεία	Μη ανιχνεύσιμο	Μη ανιχνεύσιμο	<p>Διάρκεια θεραπείας = 28 εβδομάδες</p> <ol style="list-style-type: none"> Χορηγήστε πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη επί 4 εβδομάδες, και μετά Συνεχίστε και με τα τρία φάρμακα (πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη [PR] + Victrelis) και ολοκληρώστε μέχρι την Εβδομάδα Θεραπείας 28 (ΕΘ 28).
	Ανιχνεύσιμο	Μη ανιχνεύσιμο	<p>Διάρκεια θεραπείας = 48 εβδομάδες[‡]</p> <ol style="list-style-type: none"> Χορηγήστε πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη επί 4 εβδομάδες, και μετά Συνεχίστε και με τα τρία φάρμακα (PR + Victrelis) και ολοκληρώστε μέχρι την ΕΘ 36, και μετά Χορηγήστε πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και ολοκληρώστε μέχρι την ΕΘ 48.
Ασθενείς που έχουν Αποτύχει σε Προηγούμενη Θεραπεία	Μη ανιχνεύσιμο	Μη ανιχνεύσιμο	<p>Διάρκεια θεραπείας = 48 εβδομάδες</p> <ol style="list-style-type: none"> Χορηγήστε πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη επί 4 εβδομάδες, και μετά Συνεχίστε και με τα τρία φάρμακα (PR + Victrelis) και ολοκληρώστε μέχρι την ΕΘ 36, και μετά Χορηγήστε πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη και ολοκληρώστε μέχρι την ΕΘ 48.
	Ανιχνεύσιμο	Μη ανιχνεύσιμο	

*Κανόνες διακοπής
 Εάν ο ασθενής έχει αποτελέσματα ριβονουκλεϊκού οξέος του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) υψηλότερα από ή ίσα προς 1.000 IU/ml την ΕΘ 8, διακόψτε την αγωγή με τα τρία φάρμακα.
 Εάν ο ασθενής έχει αποτελέσματα HCV-RNA υψηλότερα από ή ίσα προς 100 IU/ml την ΕΘ 12, διακόψτε την αγωγή με τα τρία φάρμακα.
 Εάν ο ασθενής έχει επιβεβαιωμένο, ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 24, διακόψτε την αγωγή με τα τρία φάρμακα.

[†] Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman 2.0 με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

[‡] Αυτό το σχήμα έχει δοκιμαστεί μόνο σε άτομα που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία και τα οποία εμφάνισαν καθυστερημένη ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 5.1).

Όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς και οι μηδενικά ανταποκρινόμενοι

- Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 48 εβδομάδες: 4 εβδομάδες διπλής θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη και 44 εβδομάδες τριπλής θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα + ριμπαβιρίνη + Victrelis. (Ανατρέξτε στον κανόνα διακοπής στον Πίνακα 1 για όλους τους ασθενείς).
 - ο Η διάρκεια της τριπλής θεραπείας μετά από τις πρώτες 4 εβδομάδες διπλής θεραπείας δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 32 εβδομάδες. Δεδομένου του αυξανόμενου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών με το Victrelis (κυρίως αναιμία), σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνέχισης με 12 εβδομάδες διπλής θεραπείας για τις τελευταίες 12 εβδομάδες θεραπείας αντί τριπλής θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Victrelis σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, βλ. παράγραφο 4.4.

Πτωχά ανταποκρινόμενοι στην ιντερφερόνη ασθενείς

Σε πτωχά ανταποκρινόμενους στην ιντερφερόνη ασθενείς (οριζόμενοι ως εκείνοι με μείωση του HCV-RNA < 1-log₁₀ την Εβδομάδα Θεραπείας 4), η χρήση της τριπλής θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται ανά περίπτωση, καθώς η πιθανότητα επίτευξης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) με την τριπλή θεραπεία είναι χαμηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν κάποιος ασθενής παραλείψει μία δόση και έχουν απομείνει λιγότερες από 2 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί.

Εάν κάποιος ασθενής παραλείψει μία δόση και έχουν απομείνει 2 ή περισσότερες ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παρέλειψε συνοδεία τροφής και να συνεχίσει με το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Μείωση της δόσης

Δεν συνιστάται μείωση της δόσης του Victrelis.

Εάν κάποιος ασθενής έχει μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με την πεγκιντερφερόνη άλφα και/ή τη ριμπαβιρίνη, η δόση της πεγκιντερφερόνης άλφα και/ή της ριμπαβιρίνης πρέπει να μειωθεί. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το πώς να μειώσετε τη δόση και/ή να διακόψετε τη χορήγηση της πεγκιντερφερόνης άλφα και/ή της ριμπαβιρίνης. Το Victrelis δεν πρέπει να χορηγείται απουσία πεγκιντερφερόνης άλφα και ριμπαβιρίνης.

Κανόνες διακοπής

Συνιστάται διακοπή της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με 1) επίπεδα HCV-RNA υψηλότερα από ή ίσα προς 1.000 IU ανά ml την ΕΘ 8, ή 2) επίπεδα HCV-RNA υψηλότερα από ή ίσα προς 100 IU ανά ml την ΕΘ 12, ή 3) επιβεβαιωμένα, ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA την ΕΘ 24.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Κλινικές μελέτες με τη μοσεπρεβίρη δεν περιελάμβαναν επαρκή αριθμό ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω, ούτως ώστε να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τα μικρότερα σε ηλικία άτομα. Σύμφωνα με άλλη κλινική εμπειρία δεν έχουν προσδιοριστεί διαφορές στην ανταπόκριση μεταξύ των μεγαλύτερων σε ηλικία και των μικρότερων σε ηλικία ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Victrelis σε ασθενείς με οποιονδήποτε βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Victrelis σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η μοσεπρεβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.2). Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Victrelis σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, βλ. παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Victrelis σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για να ληφθούν τα σκληρά καψάκια, πρέπει να αφαιρεθεί η επικάλυψη της κυψέλης. Το Victrelis πρέπει να λαμβάνεται από στόματος συνοδεία τροφής (ένα γεύμα ή ελαφρύ πρόχειρο φαγητό).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- Ταυτόχρονη χορήγηση με φάρμακα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται πολύ από το CYP3A4/5 και των οποίων οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάματα, όπως από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη και τριαζολάμη, βεπριδίλη, πιμοζίδη, λουρασιδόνη, λουμεφαντρίνη, αλοφαντρίνη, αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, κουετιαπίνη, αλφουζοσίνη, σιλοδοσίνη και παράγωγα της ερυσιβόδους όλυρας (διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης για επιπρόσθετες πληροφορίες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αναιμία

Έχει αναφερθεί η εμφάνιση αναιμίας, κατά τη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, μέχρι την Εβδομάδα Θεραπείας 4. Η προσθήκη μοσεπρεβίρης στην πεγκιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη σχετίζεται με μία επιπρόσθετη μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης κατά περίπου 1 g/dl μέχρι την Εβδομάδα Θεραπείας 8, σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές με τον συνδυασμό Victrelis, πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και ριμπαβιρίνης σε σύγκριση με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο, ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως την εμφάνιση επιπέδων αιμοσφαιρίνης κάτω των 10 g/dl ήταν παρόμοιος (71 ημέρες με εύρος 15-337 ημέρες και 71 ημέρες με εύρος 8-337 ημέρες, αντίστοιχα). Θα πρέπει να διεξάγονται γενικές εξετάσεις αίματος (με διαφορετικούς τύπους των λευκοκυττάρων του αίματος) πριν από τη θεραπεία και τις Εβδομάδες Θεραπείας 2, 4, 8, 12 και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε άλλα χρονικά σημεία, όπως επιβάλλει η κλινική πρακτική. Εάν η αιμοσφαιρίνη είναι < 10 g/dl (ή < 6,2 mmol/l), μπορεί να είναι απαραίτητη η διαχείριση της αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η μείωση της δόσης ριμπαβιρίνης αποτελεί την προτιμώμενη στρατηγική για τη διαχείριση της προκαλούμενης από τη θεραπεία αναιμίας (βλ. παράγραφο 5.1). Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για πληροφορίες σχετικά με τη μείωση της δόσης και/ή τη διακοπή της ριμπαβιρίνης. Εάν απαιτείται μόνιμη διακοπή της ριμπαβιρίνης, τότε πρέπει επίσης να διακοπούν η πεγκιντερφερόνη άλφα και το Victrelis.

Σε μία μελέτη όπου έγινε σύγκριση της λήψης μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης με τη χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης κατά τη διαχείριση της προκαλούμενης από τη θεραπεία αναιμίας, η χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (βλ. παράγραφο 5.1).

Ουδετεροπενία

Η προσθήκη μοσεπρεβίρης στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη προκάλεσε υψηλότερες επιπτώσεις ουδετεροπενίας και ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 σε σύγκριση με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη μόνο (βλ. παράγραφο 4.8).

Η συχνότητα των σοβαρών ή των απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων τείνει να είναι υψηλότερη στα σκέλη με μοσεπρεβίρη από ότι στο σκέλος ελέγχου. Θα πρέπει να διεξάγονται γενικές εξετάσεις αίματος (με διαφορετικούς τύπους των λευκοκυττάρων του αίματος) πριν από τη θεραπεία και τις Εβδομάδες Θεραπείας 2, 4, 8, 12 και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε άλλα χρονικά σημεία, όπως επιβάλλει η κλινική πρακτική. Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της πεγκιντερφερόνης άλφα ή διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση μειώσεων του αριθμού ουδετερόφιλων. Εάν απαιτείται μόνιμη διακοπή της πεγκιντερφερόνης άλφα, τότε πρέπει επίσης να διακοπούν η ριμπαβιρίνη και το Victrelis. Συνιστάται ταχεία αξιολόγηση και θεραπεία των λοιμώξεων.

Συνδυασμένη χρήση με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2a σε σύγκριση με την άλφα-2b:

Σε σύγκριση με τον συνδυασμό της μοσεπρεβίρης με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη, ο συνδυασμός της μοσεπρεβίρης με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2a και τη ριμπαβιρίνη συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ουδετεροπενίας (συμπριλαμβανομένης ουδετεροπενίας βαθμού 4) και με υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα.

Πανκυτταροπενία

Περιστατικά πανκυτταροπενίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Victrelis σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Θα πρέπει να διεξάγονται γενικές εξετάσεις αίματος (με διαφορετικούς τύπους των λευκοκυττάρων του αίματος) πριν από τη θεραπεία και τις Εβδομάδες Θεραπείας 2, 4, 8 και 12 και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε άλλα χρονικά σημεία, όπως επιβάλλει η κλινική πρακτική.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα) έχουν παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία συνδυασμού με Victrelis, πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Εάν εμφανιστούν τέτοιες αντιδράσεις, η θεραπεία συνδυασμού θα πρέπει να διακοπεί και να συσταθεί αμέσως κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8).

Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Victrelis, σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα για την αντένδειξη σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Η υπολευκωματιναιμία και ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καθώς και οι σοβαρές λοιμώξεις, έχουν αναγνωριστεί ως προγνωστικοί παράγοντες για σοβαρές επιπλοκές της ηπατικής νόσου.

Το Victrelis, σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν αριθμό αιμοπεταλίων < 100.000/mm³ και/ή λευκωματίνη ορού < 35 g/l και/ή σημεία διαταραχής πήξης (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) > 1,7) προ έναρξης της θεραπείας. Εάν η θεραπεία ξεκινήσει, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση για σημεία λοιμώξεων και επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας.

Φάρμακα που περιέχουν δροσπιρενόνη

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που περιέχουν δροσπιρενόνη και με καταστάσεις που τους προδιαθέτουν για υπερκαλαιμία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Μονοθεραπεία με HCV πρωτεάση

Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, το Victrelis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, λόγω της υψηλής πιθανότητας αυξημένης αντοχής στο φάρμακο χωρίς συνδυασμό αντι-HCV θεραπειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Είναι άγνωστο ποια είναι η επίδραση της θεραπείας με το Victrelis στη δραστηριότητα μεταγενέστερα χορηγούμενων αναστολέων HCV πρωτεασών, συμπεριλαμβανομένης της επαναθεραπείας με το Victrelis.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης για συστάσεις ως προς τις εργαστηριακές εξετάσεις προ έναρξης, κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων (συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας) και εξετάσεων κύησης/εγκυμοσύνης.

Τα επίπεδα HCV-RNA θα πρέπει να παρακολουθούνται τις Εβδομάδες Θεραπείας 8, 12 και 24, και σε άλλα χρονικά σημεία όπως επιβάλλει η κλινική πρακτική.

Θα πρέπει να διεξάγονται γενικές εξετάσεις αίματος (με διαφορετικούς τύπους των λευκοκυττάρων του αίματος) πριν από τη θεραπεία και τις Εβδομάδες Θεραπείας 2, 4, 8 και 12 και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε άλλα χρονικά σημεία, όπως επιβάλλει η κλινική πρακτική.

Χρήση σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV

Η μοσεπρεβίρη, σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, αξιολογήθηκε σε συνολικά 98 ασθενείς (64 στο σκέλος μοσεπρεβίρης) με συν-λοίμωξη με τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) και τον HCV γονότυπου 1, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για χρόνια λοίμωξη από HCV (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Για δεδομένα σχετικά με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με αντιρετροϊκούς παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.5.

Χρήση σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HBV

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Victrelis σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και τον HCV δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιστατικά επανενεργοποίησης του HBV, μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντικά άμεσης δράσης, που δεν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Ορισμένα περιστατικά έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας B και C, που λάμβαναν

θεραπεία με ιντερφερόνη (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την επανενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με HBV και HCV, που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη). Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον HBV σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συν-λοίμωξη HBV/HCV διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Victrelis σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, σε λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος ή άλλου οργάνου δεν έχουν μελετηθεί.

Χρήση σε ασθενείς με HCV γονότυπους διαφορετικούς από τον γονότυπο 1

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Victrelis σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου διαφορετικού από τον γονότυπο 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Χρήση σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα HCV πρωτεάσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Victrelis σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με Victrelis ή άλλους αναστολείς HCV πρωτεάσης.

Ισχυροί επαγωγείς CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση του Victrelis με ισχυρούς επαγωγείς CYP3A4 (ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανταγωνιστές άλφα-1 αδρενεργικών υποδοχέων

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis με αλφουζοσίνη και σιλοδοσίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση του Victrelis με δοξαζοσίνη και ταμσουλοζίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Προαρρυθμικές δόσεις:

Τα διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.3) επιβάλλουν την προσεκτική αντιμετώπιση ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (μακρύ συγγενές διάστημα QT, υποκαλιταιμία).

Χρήση σε ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές

Το Victrelis περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Victrelis είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5. Φάρμακα που μεταβολίζονται πρωτίστως από το CYP3A4/5 μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Victrelis, το οποίο μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τις θεραπευτικές και ανεπιθύμητες ενέργειές τους (βλ. Πίνακα 2). Το Victrelis δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα άλλα ένζυμα του CYP450.

Έχει δειχθεί ότι η μοσεπρεβίρη αποτελεί υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) *in vitro*. Οι αναστολές αυτών των μεταφορέων είναι δυνατό να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της μοσεπρεβίρης. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστές. Μια κλινική μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με διγοξίνη έδειξε ότι η μοσεπρεβίρη είναι ήπιος αναστολέας της P-gp *in vivo*, αυξάνοντας την έκθεση στη διγοξίνη κατά 19%. Θα πρέπει να αναμένεται αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα υποστρωμάτων του μεταφορέα εκροής P-gp, όπως η διγοξίνη ή η δαβιγατράνη (βλ. πίνακα 2).

Το Victrelis μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP3A4/5. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis με φάρμακα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A4/5 μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την έκθεση στο Victrelis (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Victrelis, σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, αντενδείκνυται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται πολύ από το CYP3A4/5 και των οποίων οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάματα, όπως από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη και τριαζολάμη, βεπριδίλη, πιμοζίδη, λουρασιδόνη, λουμεφαντρίνη, αλοφαντρίνη, αναστολές της κινάσης της τυροσίνης, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, κουετιαπίνη, αλφουζοσίνη, σιλοδοσίνη και παράγωγα της ερυσιβόδου ούρα (διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη) (βλ. παράγραφο 4.3).

Η μοσεπρεβίρη μεταβολίζεται πρωτίστως από την αλδοκετο-ρεδουκτάση (AKP). Σε δοκιμές αλληλεπίδρασης φαρμάκων που διεξήχθησαν με τους αναστολές AKP διφλουνιζάλη και ιβουπροφένη, η έκθεση στη μοσεπρεβίρη δεν αυξήθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Το Victrelis μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολές AKP.

Η ταυτόχρονη χρήση του Victrelis με ριφαμπικίνη ή αντιεπιπλημονικά (όπως η φαινοτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη ή η καρβαμαζεπίνη) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση της μοσεπρεβίρης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως ο συνδυασμός της μοσεπρεβίρης με αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση του Victrelis με δοξαζοσίνη ή ταμσουλοζίνη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα. Ο συνδυασμός της μοσεπρεβίρης με αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, όπως η αμιωδαρόνη, η κινιδίνη, η μεθαδόνη, η πενταμιδίνη και ορισμένα νευροληπτικά.

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Victrelis.

Ο πίνακας 2 παρέχει δοσολογικές συστάσεις ως αποτέλεσμα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το Victrelis. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται είτε σε μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (υποδεικνυόμενες με *) είτε σε προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις λόγω του αναμενόμενου μεγέθους αλληλεπίδρασης και του δυναμικού σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή απώλειας της αποτελεσματικότητας.

Η ποσοστιαία μεταβολή και τα βέλη (↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή) χρησιμοποιούνται για να δείξουν το μέγεθος και την κατεύθυνση της μεταβολής του εκτιμώμενου μέσου λόγου για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο.

Πίνακας 2
Δεδομένα φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
<i>ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</i>		
<i>Ναρκωτικά αναλγητικά/Εξάρτηση από Οπιοειδή</i>		
Βουπρενορφίνη/Ναλοξόνη* (βουπρενορφίνη/ναλοξόνη 8/2 - 24/6 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	βουπρενορφίνη AUC ↑ 19% βουπρενορφίνη C _{max} ↑ 18% βουπρενορφίνη C _{min} ↑ 31% ναλοξόνη AUC ↑ 33% ναλοξόνη C _{max} ↑ 9% (Αναστολή CYP3A)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού βουπρενορφίνη/ναλοξόνη ή του Victrelis. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας από οπιούχα που σχετίζεται με τη βουπρενορφίνη.
Μεθαδόνη* (μεθαδόνη 20-150 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	R-μεθαδόνη AUC ↓ 15% R-μεθαδόνη C _{max} ↓ 10% R-μεθαδόνη C _{min} ↓ 19% S-μεθαδόνη AUC ↓ 22% S-μεθαδόνη C _{max} ↓ 17% S-μεθαδόνη C _{min} ↓ 26%	Σε μεμονωμένους ασθενείς μπορεί να απαιτείται επιπρόσθετη τιτλοδότηση της δοσολογίας μεθαδόνης όταν πραγματοποιείται έναρξη ή τερματισμός της χορήγησης Victrelis, ώστε να διασφαλίζεται η κλινική δράση της μεθαδόνης.
<i>ΑΝΤΙΑΠΡΥΘΜΙΚΑ</i>		
Διγοξίνη* (0,25 mg διγοξίνη εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	διγοξίνη AUC ↑ 19% διγοξίνη C _{max} ↑ 18% (επίδραση στη μεταφορά της P-gp στο έντερο)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης ή του Victrelis. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
Εσιταλοπράμη* (εσιταλοπράμη 10 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 9% μποσεπρεβίρη C _{max} ↑ 2% εσιταλοπράμη AUC ↓ 21% εσιταλοπράμη C _{max} ↓ 19%	Η έκθεση στην εσιταλοπράμη μειώθηκε ελαφρώς όταν αυτή χορηγήθηκε ταυτόχρονα με Victrelis. Δεν αναμένεται η ύπαρξη ανάγκης για προσαρμογή της δόσης της εσιταλοπράμης, αλλά ενδέχεται οι δόσεις να πρέπει να ρυθμιστούν με βάση την κλινική δράση.
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη* (κετοконаζόλη 400 mg δύο φορές ημερησίως + Victrelis 400 mg εφάπαξ δόση) Ιτραконаζόλη, Ποσαконаζόλη, Βορικοναζόλη	μποσεπρεβίρη AUC ↑ 131% μποσεπρεβίρη C _{max} ↑ 41% μποσεπρεβίρη C _{min} Δ/Ε (Αναστολή CYP3A και/ή αναστολή P-gp) Δεν έχει μελετηθεί	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η μποσεπρεβίρη συνδυάζεται με κετοконаζόλη ή αζολικά αντιμυκητιασικά (ιτραконаζόλη, ποσαконаζόλη, βορικοναζόλη).
Αντιρετροϊκά		
Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NRTI) του HIV		
Τενοφοβίρη* (τενοφοβίρη 300 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↑ 8%** μποσεπρεβίρη C _{max} ↑ 5% μποσεπρεβίρη C _{min} ↑ 8% τενοφοβίρη AUC ↑ 5% τενοφοβίρη C _{max} ↑ 32%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Victrelis ή την τενοφοβίρη.
Μη-Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NNRTI) του HIV		
Εφαβιρένζη* (εφαβιρένζη 600 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 19%** μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 8% μποσεπρεβίρη C _{min} ↓ 44% εφαβιρένζη AUC ↑ 20% εφαβιρένζη C _{max} ↑ 11% (Επαγωγή CYP3A – επίδραση στη μποσεπρεβίρη)	Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις του Victrelis στο πλάσμα μειώθηκαν όταν χορηγήθηκε μαζί με εφαβιρένζη. Το κλινικό αποτέλεσμα αυτής της παρατηρούμενης μείωσης των χαμηλότερων συγκεντρώσεων του Victrelis δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
<p>Ετραβιρίνη* (ετραβιρίνη 200 mg κάθε 12 ώρες + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)</p>	<p>μποσεπρεβίρη AUC ↑ 10% μποσεπρεβίρη C_{max} ↑ 10% μποσεπρεβίρη C_{min} ↓ 12%</p> <p>ετραβιρίνη AUC ↓ 23% ετραβιρίνη C_{max} ↓ 24% ετραβιρίνη C_{min} ↓ 29%</p>	<p>Η κλινική σημασία των μειώσεων στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ετραβιρίνης και στη C_{min} της μποσεπρεβίρης, στον καθορισμό της θεραπείας συνδυασμού με HIV αντιρετροϊκά φάρμακα που επίσης επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της ετραβιρίνης και/ή της μποσεπρεβίρης, δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα. Συνιστάται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HIV και του HCV.</p>
<p>Ριλπιβιρίνη* (ριλπιβιρίνη 25 mg κάθε 24 ώρες + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)</p>	<p>μποσεπρεβίρη AUC ↓ 6%^{*,*} μποσεπρεβίρη C_{max} ↓ 2% μποσεπρεβίρη C_{9h} ↓ 4%</p> <p>ριλπιβιρίνη AUC ↑ 39% ριλπιβιρίνη C_{max} ↑ 15% ριλπιβιρίνη C_{min} ↑ 51%</p> <p>(Αναστολή CYP3A – επίδραση στη ριλπιβιρίνη)</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Victrelis ή της ριλπιβιρίνης.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
<i>Αναστολείς HIV Πρωτεάσης (ΑΠ)</i>		
Αταζαναβίρη/Ριτοναβίρη* (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 5% μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 7% μποσεπρεβίρη C _{min} ↓ 18% αταζαναβίρη AUC ↓ 35% αταζαναβίρη C _{max} ↓ 25% αταζαναβίρη C _{min} ↓ 49% ριτοναβίρη AUC ↓ 36% ριτοναβίρη C _{max} ↓ 27% ριτοναβίρη C _{min} ↓ 45%	Η ταυτόχρονη χορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης με μποσεπρεβίρη οδήγησε σε μικρότερη έκθεση σε αταζαναβίρη, η οποία μπορεί να σχετίζεται με μικρότερη αποτελεσματικότητα και απώλεια έλεγχου του HIV. Η παραπάνω ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να εξετάζεται ανά περίπτωση, εάν θεωρηθεί απαραίτητο, σε ασθενείς με κατασταλμένα HIV (υα φορτία και με HIV μικρό στέλεχος χωρίς πιθανολογούμενη αντίσταση στην αγωγή για HIV. Είναι απαραίτητη η αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HIV.
Δαρουναβίρη/Ριτοναβίρη* (δαρουναβίρη 600 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 32% μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 25% μποσεπρεβίρη C _{min} ↓ 35% δαρουναβίρη AUC ↓ 44% δαρουναβίρη C _{max} ↓ 36% δαρουναβίρη C _{min} ↓ 59% ριτοναβίρη AUC ↓ 27% ριτοναβίρη C _{max} ↓ 13% ριτοναβίρη C _{min} ↓ 45%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και Victrelis.
Λοπιναβίρη/Ριτοναβίρη* (λοπιναβίρη 400 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 45% μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 50% μποσεπρεβίρη C _{min} ↓ 57% λοπιναβίρη AUC ↓ 34% λοπιναβίρη C _{max} ↓ 30% λοπιναβίρη C _{min} ↓ 43% ριτοναβίρη AUC ↓ 22% ριτοναβίρη C _{max} ↓ 12% ριτοναβίρη C _{min} ↓ 42%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης και Victrelis.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
Ριτοναβίρη* (ριτοναβίρη 100 mg ημερησίως + Victrelis 400 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 19% μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 27% μποσεπρεβίρη C _{min} ↑ 4% (Αναστολή CYP3A)	Όταν η μποσεπρεβίρη χορηγείται με ριτοναβίρη μόνο, οι συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης μειώνονται.
<i>Αναστολείς Ιντεγκράσης</i>		
Ραλτεγκραβίρη* (ραλτεγκραβίρη 400 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως) (ραλτεγκραβίρη 400 mg κάθε 12 ώρες + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑ 4%*** ραλτεγκραβίρη C _{max} ↑ 11% ραλτεγκραβίρη C _{12h} ↓ 25% μποσεπρεβίρη AUC ↓ 2% μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 4% μποσεπρεβίρη C _{8h} ↓ 26%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Victrelis ή τη ραλτεγκραβίρη. Ωστόσο, καθώς η κλινική συνάφεια της μείωσης της C _{8h} της μποσεπρεβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί, συνιστάται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HCV.
<i>Ανταγωνιστές Υποδοχέα CCR5</i>		
Maraviroc* (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	maraviroc AUC _{12h} ↑ 202% maraviroc C _{max} ↑ 233% maraviroc C _{12h} ↑ 178% (Αναστολή CYP3A – επίδραση στο maraviroc)	Οι συγκεντρώσεις της μποσεπρεβίρης δεν είναι πιθανό να επηρεαστούν από την ταυτόχρονη χορήγηση maraviroc (με βάση την οδό αποβολής της μποσεπρεβίρης). Maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν χορηγείται ταυτόχρονα με μποσεπρεβίρη.
<i>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ</i>		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί (Αναστολή CYP3A – επίδραση στην κουετιαπίνη)	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis και της κουετιαπίνης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα, οδηγώντας σε τοξικότητα σχετιζόμενη με την κουετιαπίνη, συμπεριλαμβανομένου του κόματος. Η ταυτόχρονη χορήγηση κουετιαπίνης με το Victrelis αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως αμιλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη, βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί (Αναστολή CYP3A)	Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου μπορεί να αυξηθούν όταν αυτοί χορηγούνται μαζί με το Victrelis. Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών.
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Πρεδνιζόνη* (πρεδνιζόνη 40 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	πρεδνιζόνη AUC ↑ 22% πρεδνιζόνη C _{max} ↓ 1% πρεδνιζολόνη AUC ↑ 37% πρεδνιζολόνη C _{max} ↑ 16%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με το Victrelis. Οι ασθενείς που λαμβάνουν πρεδνιζόνη και Victrelis θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ατορβαστατίνη* (ατορβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 5% μποσεπρεβίρη C _{max} ↑ 4% ατορβαστατίνη AUC ↑ 130% ατορβαστατίνη C _{max} ↑ 166% (Αναστολή CYP3A και OATPB1)	Η έκθεση στην ατορβαστατίνη αυξήθηκε όταν αυτή χορηγήθηκε ταυτόχρονα με Victrelis. Όταν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να εξετάζεται η έναρξη με τη χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης, με τιτλοποίηση έως την επιθυμητή κλινική δράση και ταυτόχρονη παρακολούθηση της ασφάλειας, χωρίς να υπερβαίνεται η ημερήσια δόση των 20 mg. Για τους ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν ατορβαστατίνη, η δόση της ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με το Victrelis.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
<p>Πραβαστατίνη* (πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)</p>	<p>μποσεπρεβίρη AUC ↓ 6% μποσεπρεβίρη C_{max} ↓ 7%</p> <p>πραβαστατίνη AUC ↑ 63% πραβαστατίνη C_{max} ↑ 49%</p> <p>(Αναστολή OATPB1)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση πραβαστατίνης με Victrelis αύξησε την έκθεση στην πραβαστατίνη. Η αγωγή με πραβαστατίνη μπορεί να ξεκινήσει στη συνιστώμενη δόση όταν χορηγείται ταυτόχρονα με το Victrelis. Επιβάλλεται στενή κλινική παρακολούθηση.</p>
<i>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</i>		
<p>Κυκλοσπορίνη* (κυκλοσπορίνη 100 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>(κυκλοσπορίνη 100 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως πολλαπλές δόσεις)</p>	<p>μποσεπρεβίρη AUC ↑ 16% μποσεπρεβίρη C_{max} ↑ 8%</p> <p>κυκλοσπορίνη AUC ↑ 168% κυκλοσπορίνη C_{max} ↑ 101%</p> <p>(Αναστολή CYP3A – επίδραση στην κυκλοσπορίνη)</p>	<p>Θα πρέπει να αναμένεται η επαρκής ανάγκη για προσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης, όταν αυτή χορηγείται μαζί με το Victrelis και η ρύθμιση αυτή θα πρέπει να καθοδηγείται από τη στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο αίμα και από τις συχνές αξιολογήσεις της νεφρικής λειτουργίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την κυκλοσπορίνη.</p>
<p>Τακρόλιμους* (τακρόλιμους 0,5 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>(τακρόλιμους 0,5 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως πολλαπλές δόσεις)</p>	<p>μποσεπρεβίρη AUC ↔ μποσεπρεβίρη C_{max} ↓ 3%</p> <p>τακρόλιμους AUC ↑ 1610% τακρόλιμους C_{max} ↑ 890%</p> <p>(Αναστολή CYP3A – επίδραση στο τακρόλιμους)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis με τακρόλιμους απαιτεί σημαντική μείωση της δόσης και παράταση των δοσολογικών διαστημάτων του τακρόλιμους, με στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων τακρόλιμους στο αίμα και συχνές αξιολογήσεις της νεφρικής λειτουργίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το τακρόλιμους.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
Σιρόλιμους* (σιρόλιμους 2 mg εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 5% μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 6% σιρόλιμους AUC _{0-∞} ↑ 712% σιρόλιμους C _{max} ↑ 384% (Αναστολή CYP3A – επίδραση στο σιρόλιμους)	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis με σιρόλιμους απαιτεί σημαντική μείωση της δόσης και παράταση των δοσολογικών διαστημάτων του σιρόλιμους, με στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων σιρόλιμους στο αίμα και συχνές αξιολογήσεις της νεφρικής λειτουργίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το σιρόλιμους.
ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Δαβιγατράνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. (επίδραση στη μεταφορά της P-gp στο έντερο)	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της δαβιγατράνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν δαβιγατράνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης K	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Victrelis.
ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Δροσπιρενόνη/ Αιθινυλοιστραδιόλη*: (δροσπιρενόνη 3 mg ημερησίως + αιθινυλοιστραδιόλη 0,02 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	δροσπιρενόνη AUC ↑ 99% δροσπιρενόνη C _{max} ↑ 57% αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 24% αιθινυλοιστραδιόλη C _{max} ↔ (δροσπιρενόνη - αναστολή CYP3A)	Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις που τους προδιαθέτουν για υπερκαλιαιμία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά αντισυλληπτικά μέτρα για αυτούς τους ασθενείς.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
<p>Νοραιθινδρόνη†/ Αιθινυλοιστραδιόλη: (νοραιθινδρόνη 1 mg ημερησίως + αιθινυλοιστραδιόλη 0,035 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)</p>	<p>νοραιθινδρόνη AUC ↓ 4% νοραιθινδρόνη C_{max} ↓ 17%</p> <p>αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 26% αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 21%</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis με ένα από στόματος αντισυλληπτικό, που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και τουλάχιστον 1 mg νοραιθινδρόνης, είναι απίθανο να μεταβάλει την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα. Πράγματι, τα επίτεδα προγεστερόνης, ωχρινοτρόπου ορμόνης (luteinizing hormone, LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (Follicle-stimulating hormone, FSH) στον ορό υπέδειξαν ότι η ωορρηξία είχε κατασταλεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση νοραιθινδρόνης 1 mg/αιθινυλοιστραδιόλης 0,035 mg με το Victrelis (βλ. παράγραφο 4.6).</p> <p>Η δραστηριότητα καταστολής της ωορρηξίας των από στόματος αντισυλληπτικών, που περιέχουν χαμηλότερες δόσεις νοραιθινδρόνης/αιθινυλοιστραδιόλης και άλλων μορφών ορμονικής αντισύλληψης, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με το Victrelis δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.</p>

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση (πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης, εάν είναι γνωστός)	Συστάσεις σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση
<i>ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</i>		
Ομεπραζόλη* : (ομεπραζόλη 40 mg ημερησίως + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μποσεπρεβίρη AUC ↓ 8%** μποσεπρεβίρη C _{max} ↓ 6% μποσεπρεβίρη C _{min} ↑ 17% ομεπραζόλη AUC ↑ 6%** ομεπραζόλη C _{max} ↑ 3% ομεπραζόλη C _{8h} ↑ 12%	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της ομεπραζόλης ή του Victrelis.
<i>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</i>		
Μιδαζολάμη* (από στόματος χορήγηση) (4 mg από στόματος εφάπαξ δόση + Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως)	μιδαζολάμη AUC ↑ 430% μιδαζολάμη C _{max} ↑ 177% (αναστολή CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος μιδαζολάμης και από στόματος τριαζολάμης με το Victrelis αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Τριαζολάμη (από στόματος χορήγηση)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί (αναστολή CYP3A)	
Αλπραζολάμη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη (ενδοφλέβια χορήγηση)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί (αναστολή CYP3A)	Πρέπει να εφαρμόζεται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή και/ή παρατεταμένη καταστολή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Victrelis με ενδοφλέβιες βενζοδιαζεπίνες (αλπραζολάμη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη). Πρέπει να εξετάζεται προσαρμογή της δόσης της βενζοδιαζεπίνης.
** 0-8 ώρες *** 0-12 ώρες † Γνωστή και ως νοραιθιστερόνη.		

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Victrelis, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και πεγκιντεροφερόνη άλφα, αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου σε επίμυες και κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Victrelis σε έγκυες γυναίκες.

Λόγω της θεραπείας συνδυασμού με πεγκιντεροφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, πρέπει να δίνεται εξαιρετική προσοχή στην αποφυγή εγκυμοσύνης από τις γυναίκες ασθενείς ή από τις γυναίκες

συντρόφους ανδρών ασθενών. Επομένως, οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς ή οι γυναίκες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης και της πεγκιντερφερόνης άλφα για επιπρόσθετες πληροφορίες.

Θηλασμός

Η μποσεπρεβίρη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο γάλα των επιμύων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η μποσεπρεβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη.

Πρέπει να ληφθεί μία απόφαση σχετικά με το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί η θεραπεία/γίνει αποχή από τη θεραπεία με το Victrelis, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του Victrelis στη γονιμότητα. Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στη γονιμότητα και στα κύτταρα Sertoli σε επίμυες αλλά όχι σε μύες και πιθήκους. Κλινικά δεδομένα (αναλύσεις σπέρματος και επίπεδα ανασταλτίνης Β – [μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα κύτταρα Sertoli – χρησιμοποιείται ως βοηθητικός δείκτης της λειτουργίας των όρχεων]) δεν κατέδειξαν τροποποιημένη λειτουργία των όρχεων. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε επίμυες έχουν δείξει επιδράσεις της μποσεπρεβίρης/των μεταβολιτών στη γονιμότητα, οι οποίες έχει δείχθει ότι στα θηλυκά είναι αναστρέψιμες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η θεραπεία συνδυασμού με Victrelis, πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ορισμένων ασθενών για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να πληροφορούνται ότι έχουν αναφερθεί κόπωση, ζάλη, συγκοπή, διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και θαμπή όραση (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας που αντιπροσωπεύεται από περίπου 1.500 ασθενείς για τον συνδυασμό Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη βασίστηκε σε συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας σε δύο κλινικές δοκιμές: μία σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και μία σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση, αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4), ναυτία, κεφαλαλγία και δυσγευσία.

Η πιο συχνή αιτία για μείωση της δόσης ήταν η αναιμία, που εμφανίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα που λάμβαναν τον συνδυασμό Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη από ότι σε άτομα που λάμβαναν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα (βλ. Πίνακα 3). Εντός

κάθε κατηγορίας / οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας, χρησιμοποιώντας τις κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3

Ανεπιθύμητες ενέργειες με τον συνδυασμό Victrelis με πεγκιντεροφόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών[†] και [‡]

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Βρογχίτιδα*, κυτταρίτιδα*, έρπης απλός, γρίπη, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, παραρρινοκολπίτιδα
Όχι συχνές:	Γαστρεντερίτιδα*, πνευμονία*, σταφυλοκοκκική λοίμωξη*, καντιντίαση, λοίμωξη του ωτός, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα, ανοσομυκητίαση, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ρινίτιδα, δερματική λοίμωξη, ουρολοίμωξη
Σπάνιες:	Επιγλωττίτιδα*, μέση ωτίτιδα, σηψαιμία
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Σπάνιες:	Νεόπλασμα θυρεοειδούς (οζίδια)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Αναιμία*, ουδετεροπενία*
Συχνές:	Λευκοπενία*, θρομβοπενία*, πανκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία
Όχι συχνές:	Αιμορραγική διάθεση, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία
Σπάνιες:	Αιμόλυση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Σαρκοείδωση*, πορφυρία μη οξεία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Βρογχοκλήλη, υποθυρεοειδισμός
Όχι συχνές:	Υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Μειωμένη όρεξη*
Συχνές:	Αφυδάτωση*, υπεργλυκαιμία*, υπερτριγλυκεριδαίμια, υπερουριχαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία*, διαταραχή όρεξης, σακχαρώδης διαβήτης, ουρική αρθρίτιδα, υπερασβεστιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές:	Άγχος*, κατάθλιψη*, αϋπνία, ευερεθιστότητα
Συχνές:	Συγκινησιακή αστάθεια, διέγερση, διαταραχή της γενετήσιας ορμής, διάθεση μεταβληθείσα, διαταραχή ύπνου
Όχι συχνές:	Επιθετικότητα*, ιδεασμός ανθρωποκτονίας*, προσβολή πανικού*, παράνοια*, κατάχρηση ουσιών*, ιδεασμός αυτοκτονίας*, μη φυσιολογική συμπεριφορά, οργή, απάθεια, συγχυτική κατάσταση, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, ανησυχία
Σπάνιες:	Διπολική διαταραχή*, «επιτυχής» αυτοκτονία*, απόπειρα αυτοκτονίας*, ψευδαίσθηση ακουστική, ψευδαίσθηση οπτική, άρση της ψυχιατρικής αντιρρόπησης

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Ζάλη*, κεφαλαλγία*
Συχνές:	Υπαισθησία*, παραισθησία*, συγκοπή*, αμνησία, διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, ημικρανία, παροσμία, τρόμος, ίλιγγος
Όχι συχνές:	Περιφερική νευροπάθεια*, νοητική διαταραχή, υπεραισθησία, λήθαργος, απώλεια συνείδησης, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, νευραλγία, προσυγκοπή
Σπάνιες:	Εγκεφαλική ισχαιμία*, εγκεφαλοπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ξηροφθαλμία, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, όραση θαμπή, οπτική διαταραχή
Όχι συχνές:	Ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς*, αμφιβληστροειδοπάθεια*, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, άλγος του οφθαλμού, κνησμός του οφθαλμού, οίδημα βλεφάρου, δακρύρροια αυξημένη, υπεραιμία του οφθαλμού, φωτοφοβία
Σπάνιες:	Οίδημα της οπτικής θηλής
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Εμβοές
Όχι συχνές:	Κώφωση*, δυσφορία του ωτός, έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Αίσθημα παλμών
Όχι συχνές:	Ταχυκαρδία*, αρρυθμία, καρδιαγγειακή διαταραχή
Σπάνιες:	Οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου*, κοιλιακή μαρμαρυγή*, στεφανιαία νόσος*, περικαρδίτιδα*, περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Υπόταση*, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση*, έξαψη, ωχρότητα, περιφερική ψυχρότητα
Σπάνιες:	Φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές:	Βήχας*, δύσπνοια*
Συχνές:	Επίσταξη, ρινική συμφόρηση, στοματοφαρυγγικό άλγος, συμφόρηση αναπνευστικής οδού, συμφόρηση κόλπων του προσώπου, συριγμός
Όχι συχνές:	Πλευριτικό άλγος*, πνευμονική εμβολή*, ξηρότητα του φάρυγγα, δυσφωνία, αυξημένη έκκριση άνω αεραγωγών, σχηματισμός φλυκταινών στον στοματοφάρυγγα
Σπάνιες:	Ίνωση υπεζωκότα*, ορθόπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Διάρροια*, ναυτία*, έμετος*, ξηροστομία, δυσγευσία
Συχνές:	Κοιλιακό άλγος*, άλγος άνω κοιλιακής χώρας*, δυσκοιλιότητα*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*, αιμορροΐδες*, κοιλιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, ορθοπρωκτική δυσφορία, αφθώδης στοματίτιδα, χειλίτιδα, δυσπεψία, μετεωρισμός, γλωσσοδυνία, εξέλκωση του στόματος, άλγος του στόματος, στοματίτιδα, διαταραχή οδόντος
Όχι συχνές:	Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας*, γαστρίτιδα*, παγκρεατίτιδα*, κνησμός δακτυλίου, κολίτιδα, δυσφαγία, κόπρανα αποχρωματισμένα, συχνές κενώσεις, ουλορραγία, άλγος των ούλων, ουλίτιδα, γλωσσίτιδα, ξηρά χείλη, οδυνοφαγία, πρωκταλγία, αιμορραγία του ορθού, υπερέκκριση σιέλου, ευαισθησία των οδόντων, δυσχρωματισμός της γλώσσας, εξέλκωση της γλώσσας
Σπάνιες:	Παγκρεατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Υπερχολερυθριναιμία
Σπάνιες:	Χολοκυστίτιδα*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Αλωπεκία, ξηροδερμία, κνησμός, εξάνθημα
Συχνές:	Δερματίτιδα, έκζεμα, ερύθημα, υπερίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, οίδημα περιφερικό, ψωρίαση, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιώδες, βλάβη δέρματος
Όχι συχνές:	Αντίδραση από φωτοευαισθησία, έλκος δέρματος, κνίδωση (βλ. παράγραφο 4.4)
Μη γνωστές:	Αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4), σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία
Συχνές:	Οσφυαλγία*, άλγος στα άκρα*, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αυχενάλγία
Όχι συχνές:	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος*, αρθρίτιδα, οστικό άλγος, διόγκωση άρθρωσης, μυοσκελετικό άλγος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Πολυουρία
Όχι συχνές:	Δυσουρία, νυκτουρία
Μη γνωστές:	Νεφρική δυσλειτουργία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές:	Στυτική δυσλειτουργία
Όχι συχνές:	Αμηνόρροια, μηνορραγία, μητρορραγία
Σπάνιες:	Ασπερμία

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Εξασθένηση*, ρίγη, κόπωση*, πυρεξία*, γριππώδης συνδρομή
Συχνές:	Θωρακική δυσφορία*, θωρακικό άλγος*, αίσθημα κακουχίας*, αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος, ξηρότητα βλεννογόνου, άλγος
Όχι συχνές:	Αίσθηση μη φυσιολογική, καθυστερημένη επούλωση, μη-καρδιακό θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Σωματικό βάρος μειωμένο
Όχι συχνές:	Καρδιακό φύσημα, καρδιακός ρυθμός αυξημένος
Μη γνωστές:	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος
<p>* Περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι σοβαρές, όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή σε άτομα που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές.</p> <p>† Καθώς το Victrelis συνταγογραφείται με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης.</p> <p>‡ Δεν έχουν συμπεριληφθεί αντιδράσεις στη θέση ένεσης, καθώς το Victrelis χορηγείται από στόματος.</p>	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4)

Αναιμία παρατηρήθηκε στο 49% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με το 29% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο. Το Victrelis συσχετίστηκε με μία επιπρόσθετη μείωση κατά περίπου 1 g/dl της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μέσες μειώσεις των τιμών της αιμοσφαιρίνης από τα αρχικά επίπεδα ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία σε σύγκριση με τις μέσες μειώσεις σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ προηγούμενη θεραπεία. Τροποποιήσεις της δόσης, λόγω αναιμίας/αιμολυτικής αναιμίας, συνέβησαν δύο φορές πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τον συνδυασμό Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη (26%) σε σύγκριση με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο (13%). Σε κλινικές δοκιμές, η αναλογία των ατόμων που έλαβαν ερυθροποιητίνη για τη διαχείριση της αναιμίας ήταν το 43% (667/1.548) των ατόμων στα σκέλη με Victrelis σε σύγκριση με το 24% (131/547) των ατόμων που λάμβαναν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο. Η πλειοψηφία των ατόμων με αναιμία έλαβαν ερυθροποιητίνη όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ήταν ≤ 10 g/dl (ή 6,2 ηmol/l). Η αναλογία των ατόμων που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση για τη διαχείριση της αναιμίας ήταν το 3% των ατόμων στα σκέλη με Victrelis σε σύγκριση με < 1% των ατόμων που λάμβαναν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο.

Ουδετερόφιλα (βλ. παράγραφο 4.4)

Η αναλογία των ατόμων με μειωμένα ουδετερόφιλα ήταν υψηλότερη στα σκέλη με Victrelis σε σύγκριση με τα άτομα που λάμβαναν μόνο πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Το ποσοστό των ασθενών με ουδετεροπενία Βαθμού 3-4 (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,75 \times 10^9/l$) ήταν υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν μοσεπρεβίρη (29%) από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (17%), σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επτά τοις εκατό των ατόμων που λάμβαναν τον συνδυασμό Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη είχαν αριθμό ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$ (ουδετεροπενία Βαθμού 4), σε σύγκριση με το 4% των ατόμων που λάμβαναν μόνο πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Για τη συνδυασμένη χρήση με πεγκιντερφερόνη άλφα-2a, βλ. την ειδική παράγραφο στην παράγραφο 4.4.

Αιμοπετάλια

Ο αριθμός αιμοπεταλίων μειώθηκε σε άτομα στα σκέλη με Victrelis (3%), σε σύγκριση με τα άτομα που λάμβαναν πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη μόνο (1%). Και στα δύο σκέλη θεραπείας, οι ασθενείς με κίρρωση βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν θρομβοπενία Βαθμού 3-4, σε σύγκριση με μη κίρρωτικούς ασθενείς.

Άλλα εργαστηριακά ευρήματα

Η προσθήκη του Victrelis στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη συσχετίστηκε με υψηλότερες επιπτώσεις αύξησης του ουρικού οξέος, των τριγλυκεριδίων και της ολικής χοληστερόλης, σε σύγκριση με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη μόνο.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV

Το προφίλ ασφάλειας του Victrelis σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV-1 (n=64) ήταν συνολικά παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με μονήρη λοίμωξη HCV.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Ημερήσιες δόσεις των 3.600 mg έχουν ληφθεί από υγιείς εθελοντές επί 5 ημέρες χωρίς ανεπιθύμητες συμπτωματικές επιδράσεις. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με το Victrelis. Η αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το Victrelis θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE12

Μηχανισμός δράσης

Η μποσεπρεβίρη είναι ένας αναστολέας της HCV NS3 πρωτεάσης. Η μποσεπρεβίρη δεσμεύεται ομοιοπολικά, αλλά αντιστρεπτά, στη σερίνη (Ser139) της ενεργής περιοχής της NS3 πρωτεάσης, μέσω μιας (άλφα)-κετοαμιδικής λειτουργικής ομάδας, για να αναστείλει την αντιγραφή του ιού στα επικυλινθέντα με HCV κύτταρα-ξενιστές.

Αντιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η αντιική δράση της μποσεπρεβίρης αξιολογήθηκε σε ένα βιοχημικό προσδιορισμό για βραδέως δεσμευόμενους αναστολείς NS3 πρωτεάσης και στο σύστημα ρεπλικονίων του HCV γονότυπου 1a και 1b. Οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ για την μποσεπρεβίρη έναντι διαφόρων ρεπλικονίων γονότυπου 1b κυμάνθηκε από 200 έως 600 nM και 400 έως 900 nM, αντίστοιχα, σε έναν προσδιορισμό καλλιέργειας κυττάρων 72 ωρών. Η απώλεια RNA ρεπλικονίων εμφανίζεται να είναι πρώτης τάξης ως προς το χρόνο θεραπείας. Θεραπεία με δόση ίση προς την τιμή IC₉₀ επί 72 ώρες είχε ως αποτέλεσμα πτώση των RNA ρεπλικονίων κατά 1 λογαριθμική μονάδα. Παρατεταμένη έκθεση είχε ως αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων του RNA κατά 2 λογαριθμικές μονάδες έως την Ημέρα 15. Σε

ένα ρεπλικόνιο γονότυπου 1a, οι τιμές IC₅₀ και IC₉₀ για τη μοσεπρεβίρη ήταν 900 nM και 1.400 nM, αντίστοιχα.

Εκτίμηση διάφορων συνδυασμών μοσεπρεβίρης και ιντερφερόνης άλφα-2b, που προκάλεσαν 90% καταστολή των RNA ρεπλικονίων, έδειξε προσθετικότητα της επίδρασης, ενώ δεν προέκυψαν αποδείξεις για την ύπαρξη συνεργίας ή ανταγωνισμού.

Αντοχή

Η δράση της μοσεπρεβίρης έναντι του ρεπλικονίου του HCV γονότυπου 1a μειώθηκε (2 έως 6 φορές) από τις ακόλουθες υποκαταστάσεις αμινοξέων στην περιοχή της NS3 πρωτεάσης: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K και V158I. Προκλήθηκε μεγαλύτερη από 10 φορές μείωση της ευπάθειας στη μοσεπρεβίρη από τις υποκαταστάσεις αμινοξέων R155T και A156S. Οι μονές υποκαταστάσεις V55I και D168N δεν μείωσαν την ευαισθησία στη μοσεπρεβίρη. Οι ακόλουθες διπλές υποκαταστάσεις αμινοξέων προκάλεσαν μεγαλύτερη από 10 φορές μείωση της ευαισθησίας στη μοσεπρεβίρη: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N και V36M+R155K.

Η δράση της μοσεπρεβίρης έναντι του ρεπλικονίου του HCV γονότυπου 1b μειώθηκε (2 έως 8 φορές) από τις ακόλουθες υποκαταστάσεις αμινοξέων στην περιοχή της NS3 πρωτεάσης: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M και M175L. Προκλήθηκε μεγαλύτερη από 10 φορές μείωση της ευπάθειας στη μοσεπρεβίρη από τις υποκαταστάσεις αμινοξέων A156S/T/V, V170A, R155W+A156G και V36M+R155K. Η μονή υποκατάσταση D168V δεν μείωσε την ευαισθησία στη μοσεπρεβίρη.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ατόμων που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ατόμων που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία, στην οποία είχαν λάβει επί τέσσερις εβδομάδες πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη και στη συνέχεια μοσεπρεβίρη 800 mg τρεις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη σε δύο μελέτες Φάσης III, ανιχνεύτηκαν RAVs μετά την έναρξη της θεραπείας στο 15% όλων των ατόμων. Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με μοσεπρεβίρη και που δεν πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR), των οποίων τα δείγματα αναλύθηκαν, ανιχνεύτηκαν RAVs μετά την έναρξη της θεραπείας στο 53%.

Οι πιο συχνά (> 25% των ατόμων) ανιχνευθείσες RAVs μετά την έναρξη της θεραπείας σε αυτά τα άτομα ήταν οι υποκαταστάσεις αμινοξέων V36M (61%) και R155K (68%) σε άτομα με λοίμωξη από ιού γονότυπου 1a και T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) και V170A (32%) σε άτομα με λοίμωξη από ιού γονότυπου 1b.

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με μοσεπρεβίρη, η ανταπόκριση στην ιντερφερόνη (οριζόμενη ως μείωση του ιικού φορτίου $\geq 1\text{-log}_{10}$ την Εβδομάδα Θεραπείας 4) συσχετίστηκε με την ανίχνευση λιγότερων RAVs, με το 6% αυτών των ατόμων να έχουν RAVs σε σύγκριση με το 41% των ατόμων με μείωση του ιικού φορτίου $< 1\text{-log}_{10}$ την Εβδομάδα Θεραπείας 4 (πτωχά ανταποκρινόμενοι στην ιντερφερόνη).

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με μοσεπρεβίρη και τα οποία δεν πέτυχαν SVR, με δείγματα μετά την έναρξη της θεραπείας να έχουν αναλυθεί για RAVs, η ανταπόκριση στην ιντερφερόνη σχετίστηκε με την ανίχνευση λιγότερων RAVs, με το 31% αυτών των ατόμων να έχουν RAVs μετά την έναρξη της θεραπείας σε σύγκριση με το 69% των ατόμων με μείωση του ιικού φορτίου $< 1\text{-log}_{10}$ την Εβδομάδα Θεραπείας 4.

Ανιχνεύθηκαν RAVs σε ποσοστό 8% των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας, μέσω πληθυσμιακού προσδιορισμού αλληλουχίας. Συνολικά, η παρουσία RAVs κατά την έναρξη της θεραπείας δεν φάνηκε να έχει αξιοσημείωτη σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία σε άτομα που λάμβαναν τον συνδυασμό μοσεπρεβίρης με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Ωστόσο, μεταξύ ασθενών πτωχά ανταποκρινόμενων στην ιντερφερόνη στην πεγκιντερφερόνη

άλφα-2b/ριμπαβιρίνη κατά την περίοδο εισαγωγής 4 εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα της μοσεπερεβίρης φάνηκε να είναι μειωμένη σε όσους ανιχνεύθηκαν οι παραλλαγές V36M, T54S, V55A ή R155K κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με αυτές τις παραλλαγές κατά την έναρξη της θεραπείας και με μειωμένη ανταπόκριση στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη αντιπροσώπευαν περίπου το 1% του συνολικού αριθμού των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με μοσεπερεβίρη.

Η ανάλυση κατά την παρακολούθηση ατόμων που λάμβαναν μοσεπερεβίρη, και οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR, έδειξε ότι ο πληθυσμός με ιό άγριου τύπου αυξήθηκε και η πλειονότητα των ανθεκτικών στη μοσεπερεβίρη παραλλαγών καταστήθηκε μη ανιχνεύσιμη με την πάροδο του χρόνου μετά το τέλος της θεραπείας με μοσεπερεβίρη. Από τα 314 άτομα που δεν είχαν ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, τα οποία δεν πέτυχαν SVR από μελέτες Φάσης 2/3 (P03523, P03659, P05216 και P05101) και στα οποία είχαν προκύψει ανθεκτικές στη μοσεπερεβίρη παραλλαγές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το 73% (228/314) των ατόμων δεν είχαν πλέον ανιχνεύσιμες RAVs στους σχετιζόμενους με την ανοχή στην μοσεπερεβίρη γενετικούς τόπους, μέσω του προσδιορισμού αλληλουχίας του πληθυσμού, εντός 3 ετών μετά τη θεραπεία. Μεταξύ των παραλλαγών, το 91% του V36M, το 98% του T54A, το 71% του T54S, το 78% του V55A, το 76% του R155K, το 92% του A156S, το 96% του I/V170A, το 77% του R155K+T54S και το 95% του R155K+V36M ήταν μη ανιχνεύσιμα μέσω του προσδιορισμού αλληλουχίας του πληθυσμού. Ο διάμεσος χρόνος για να καταστούν όλες οι RAVs μη ανιχνεύσιμες ήταν 1,11 έτη.

Μεταξύ των 314 ατόμων, τα 230 είχαν λοίμωξη από τον HCV γονότυπο 1a και 84 είχαν λοίμωξη από τον HCV γονότυπο 1b. Το εβδομήντα τοις εκατό (70%) (162/230) των ατόμων με γονότυπο 1a δεν είχε πλέον ανιχνεύσιμες RAVs στους σχετιζόμενους με την ανοχή στην μοσεπερεβίρη γενετικούς τόπους, μέσω του προσδιορισμού αλληλουχίας του πληθυσμού. Ο διάμεσος χρόνος για να καταστούν όλες οι RAVs μη ανιχνεύσιμες ήταν 1,17 έτη για τον γονότυπο 1a. Οι διάμεσοι χρόνοι για να καταστούν μη ανιχνεύσιμες οι πιο σχετικές ανθεκτικές στη μοσεπερεβίρη παραλλαγές, παρατηρούμενες σε ασθενείς με γονότυπο 1a (>10%) ήταν οι ακόλουθοι: R155K+V36M 0,69 έτη, V36M 0,89 έτη, R155K+T54S 1,05 έτη, R155K 1,08 έτη και T54S 1,14 έτη. Συγκριτικά, το 79% (66/84) των ατόμων με γονότυπο 1b δεν είχε πλέον ανιχνεύσιμες RAVs στους σχετιζόμενους με την ανοχή στην μοσεπερεβίρη γενετικούς τόπους, μέσω του προσδιορισμού αλληλουχίας του πληθυσμού. Ο διάμεσος χρόνος για να καταστούν όλες οι RAVs μη ανιχνεύσιμες ήταν 1,04 έτη για τον γονότυπο 1b. Οι διάμεσοι χρόνοι για να καταστούν μη ανιχνεύσιμες οι πιο σχετικές ανθεκτικές στη μοσεπερεβίρη παραλλαγές, παρατηρούμενες σε ασθενείς με γονότυπο 1b (>10%), ήταν οι ακόλουθοι: I/V170A 0,46 έτη, T54A 0,47 έτη, V55A 0,83 έτη, A156S 0,89 έτη και T54S 1,11 έτη.

Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Victrelis ως θεραπεία για τη λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1 αξιολογήθηκε σε περίπου 1.500 ενήλικα άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (SPRINT-2) ή που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία (RESPOND-2), σε κλινικές μελέτες Φάσης III. Και στις δύο μελέτες, η προσθήκη του Victrelis στην τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία (πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη) αύξησε σημαντικά τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σύγκριση με την τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία μόνο. Πρέπει να σημειωθεί ότι αναδρομικές αναλύσεις που συνδέουν τα δεδομένα των δύο πιλοτικών μελετών έχουν οδηγήσει σε μία συνιστώμενη δοσολογία, η οποία διαφέρει από το σχήμα που μελετήθηκε σε ορισμένες υποομάδες ασθενών.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η SPRINT-2 (P05216) ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που συνέκρινε δύο θεραπευτικά σχήματα: Victrelis 800 mg από στόματος τρεις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με PR [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 mg/kg/εβδομάδα υποδορίως και ριμπαβιρίνη σε δόση βασισόμενη στο σωματικό βάρος (600-1.400 mg/ημέρα από στόματος, διαιρεμένα σε δύο δόσεις ημερησίως)] έναντι PR μόνο, σε ενήλικα άτομα που είχαν λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C HCV γονότυπου 1 με ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA και δεν είχαν λάβει

προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 σε δύο ομάδες (Ομάδα 1 N=938/μη-Μαύροι και Ομάδα 2 N=159/Μαύροι) και στρωματοποιήθηκαν ανά γονότυπο HCV (1a ή 1b) και ανά ιικό φορτίο HCV-RNA (≤ 400.000 IU/ml έναντι > 400.000 IU/ml) σε ένα από τα ακόλουθα τρία σκέλη θεραπείας:

- Πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες (PR48).
- Πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 4 εβδομάδες και στη συνέχεια Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 24 εβδομάδες. Έπειτα τα άτομα συνέχισαν με διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές με βάση την κατευθυνόμενη από την ανταπόκριση θεραπεία (response-guided therapy, Victrelis-RGT) την Εβδομάδα Θεραπείας (ΕΘ) 8. Όλοι οι ασθενείς σε αυτό το σκέλος θεραπείας περιορίστηκαν σε 24 εβδομάδες θεραπείας με το Victrelis.
 - Στα άτομα με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 8 (πρώιμα ανταποκρινόμενοι) και οι οποίοι είχαν επίσης μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA έως την ΕΘ 24, διακόπηκε η θεραπεία και ξεκίνησε η παρακολούθηση κατά την επίσκεψη της ΕΘ 28.
 - Στα άτομα με ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 8 ή οποιαδήποτε μεταγενέστερη εβδομάδα θεραπείας, αλλά στη συνέχεια με μη ανιχνεύσιμο την ΕΘ 24 (καθυστερημένα ανταποκρινόμενοι) πραγματοποιήθηκε αλλαγή της θεραπείας, με τυφλό τρόπο, σε εικονικό φάρμακο κατά την επίσκεψη της ΕΘ 28 και συνεχίστηκε η θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 20 επιπλέον εβδομάδες, για μία συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων.
- Πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί τέσσερις εβδομάδες και στη συνέχεια Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 44 εβδομάδες (Victrelis-PR48).

Σε όλα τα άτομα με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο πλάσμα την ΕΘ 24 η θεραπεία διακόπηκε. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την εβδομάδα παρακολούθησης 24.

Η προσθήκη Victrelis στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη αύξησε σημαντικά τα ποσοστά SVR σε σύγκριση με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη μόνο στη συνδυασμένη ομάδα (63% έως 66% στα σκέλη με Victrelis έναντι 38% στο σκέλος ελέγχου PR48) για τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πληθυσμός Πλήρους Ανάλυσης) και μείωσε τη διάρκεια της θεραπείας σε 28 εβδομάδες για τους πρώιμα ανταποκρινόμενους (βλ. Πίνακα 4). Μία δευτερεύουσα ανάλυση ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Victrelis ή εικονικού φαρμάκου μετά από τις τέσσερις εβδομάδες εισαγωγής με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη (Τροποποιημένος Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) έδειξε ποσοστά SVR στη συνδυασμένη ομάδα 67% έως 68% στα σκέλη με Victrelis έναντι 40% στο σκέλος ελέγχου PR48.

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

Πίνακας 4

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)^{*}, Τέλος της Θεραπείας (End of Treatment, EOT) και Ποσοστά Υποτροπής[†] για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Ομάδες Μελέτης	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Όλα τα άτομα [§]	n=368	n=366	n=363
SVR [‡] % (n/N) 95% CI	63 (233/368) (58,4, 68,2)	66 (242/366) (61,3, 71,0)	38 (137/363) (32,8, 42,7)
EOT (Μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA) % (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66,3, 75,6)	76 (277/366) (71,3, 80,1)	53 (191/363) (47,5, 57,8)
Υποτροπή [†] % (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)

* Ο πληθυσμός Πλήρους Ανάλυσης (Full Analysis Set, FAS) αποτελούνταν από όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα (N=1.097) που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πεγκιντερφερόνη άλφα 2b, ριμπαβιρίνη ή Victrelis). Η μέση ηλικία των τυχαιοποιημένων ατόμων ήταν 49,1 έτη. Η κατανομή των ατόμων κατά φυλή ήταν η εξής: 82% Λευκοί, 14% Μαύροι, 2% Ασιάτες, 1% πολυφυλετικοί, 1% Ινδιάνοι της Αμερικής ή Ιθαγενείς της Αλάσκας. Η κατανομή των ατόμων κατά φύλο ήταν 60% άντρες και 40% γυναίκες.

† Το ποσοστό υποτροπής ήταν η αναλογία των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT) και με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Παρακολούθησης (EOF) μεταξύ των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο EOT και με υπάρχοντα δεδομένα από το EOF.

‡ SVR: οριζόμενη ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την Εβδομάδα Παρακολούθησης (ΕΠ) 24. Εάν υπήρχαν διαθέσιμες άλλες τιμές HCV-RNA μετά την ΕΠ 24, χρησιμοποιόταν η τελευταία διαθέσιμη τιμή μετά την ΕΠ 24. Εάν δεν υπήρχαν τέτοιες τιμές κατά και μετά την ΕΠ 24, χρησιμοποιόταν η τιμή της ΕΠ 12. Τα ποσοστά SVR με την προσέγγιση «απόν=αποτυχία» ήταν σχεδόν πανομοιότυπα με εκείνα στον πίνακα: 37% για τον Έλεγχο, 62% για το Victrelis-RGT, 65% για το Victrelis-PR48.

§ Ο αριθμός των ατόμων με κίρρωση είναι περιορισμένος (όπου 40 άτομα έλαβαν θεραπεία με Victrelis επί συνόλου 53 ατόμων).

Η ανταπόκριση στην ιντερφερόνη (οριζόμενη ως μείωση του ιικού φορτίου $\geq 1\text{-log}_{10}$ την ΕΘ 4) ήταν προγνωστική της SVR. Σε άτομα που επέδειξαν ανταπόκριση στην ιντερφερόνη έως την ΕΘ 4, η θεραπεία με τον συνδυασμό του Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη οδήγησε σε ποσοστά SVR 79-81%, σε σύγκριση με ποσοστό 51% σε άτομα που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Σε άτομα με μείωση του ιικού φορτίου $< 1\text{-log}_{10}$ την ΕΘ 4 (ασθενής ανταπόκριση στην ιντερφερόνη), η θεραπεία με τον συνδυασμό του Victrelis με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη οδήγησε σε ποσοστά SVR ίσα προς 28-38%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ποσοστό 4% σε άτομα που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία.

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) σε ασθενείς που λάμβαναν παρόμοια θεραπεία έως την εβδομάδα 28

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζεται η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση ανά σκέλος θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι ήταν πρώιμα ανταποκρινόμενοι και καθυστερημένα ανταποκρινόμενοι και οι οποίοι έλαβαν παρόμοια θεραπεία έως την εβδομάδα 28. Πενήντα επτά τοις εκατό (208/368) των ατόμων στο σκέλος Victrelis-RGT και 56% (204/366) των ατόμων στο σκέλος Victrelis-PR48 είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 8 σε σύγκριση με 17% (60/363) των ατόμων στο σκέλος PR.

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

Πίνακας 5

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR), Τέλος της Θεραπείας (EOT) και Υποτροπή σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (πρώιμα και καθυστερημένα ανταποκρινόμενοι)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Σημείο εκτίμησης της διαφοράς (Victrelis-RGT μείον Victrelis-PR48) [95% CI]
Πρώιμα Ανταποκρινόμενοι (N=323)			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1, 4,1]
EOT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	
Υποτροπή %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	
Καθυστερημένα Ανταποκρινόμενοι (N=141)			
SVR %, (n/N)	66,2 (45/68)	75,3 (55/73)	-9,2 [-24,4, 6,3]
EOT %, (n/N)	76,5 (52/68)	90,4 (66/73)	-
Υποτροπή %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Ως συντηρητικό μέτρο, λαμβανομένων υπόψη των περιορισμών των δεδομένων σε καθυστερημένα ανταποκρινόμενους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, συνιστάται η επιμήκυνση της διάρκειας της τριπλής θεραπείας στις 32 εβδομάδες, σε σύγκριση με τη δοκιμασμένη διάρκεια τριπλής θεραπείας 24 εβδομάδων, για μία συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV

Η P05411 ήταν μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που συνέκρινε το Victrelis 800 mg από στόματος τρεις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με PR [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 mg/kg/εβδομάδα υποδορίως και ριμπαβρίνη σε δόση βασιζόμενη στο σωματικό βάρος (600-1.400 mg/ημέρα από στόματος)] έναντι PR μόνο, σε άτομα με συν-λοίμωξη HIV και HCV γονότυπου 1, τα οποία δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για χρόνια λοίμωξη από HCV. Τα άτομα έλαβαν θεραπεία 4 εβδομάδων με PR, ακολουθούμενων από 44 εβδομάδες με Victrelis ή εικονικό φάρμακο με PR. Τα άτομα βρίσκονταν υπό ένα αντιρετροϊκό σχήμα με σταθερή νόσο HIV (υπό φορτίο HIV-1 < 50 αντίγραφα/ml και αριθμός CD4 ≥ 200 κύτταρα/μl). Η πλειονότητα των ατόμων (87%, 85/98) λάμβανε έναν ενισχυμένο με ριτοναβίρη αναστολέα της HIV πρωτεάσης (ΑΠ) σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) του HIV. Ο πιο συχνά λαμβανόμενος ΑΠ HIV ήταν η αταζαναβίρη ακολουθούμενη από την λοπιναβίρη και τη δαρουναβίρη. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και στρωματοποιήθηκαν με βάση την κίρρωση/ίνωση και το HCV-RNA κατά την έναρξη της θεραπείας (< 800.000 IU/ml έναντι ≥ 800.000 IU/ml).

Το ποσοστό SVR ήταν 62,5% (40/64) σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με Victrelis σε συνδυασμό με PR και 29,4% (10/34) σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με PR μόνο (βλ. Πίνακα 6).

Στον περιορισμένο αριθμό των ατόμων με συν-λοίμωξη που δεν πέτυχαν SVR και για τα οποία πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακός προσδιορισμός αλληλουχίας, ο επιπολασμός των RAVs μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν υψηλότερος από εκείνον σε άτομα με μονήρη λοίμωξη στη μελέτη SPRINT-2.

Πίνακας 6

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)*, Τέλος της Θεραπείας (End of Treatment, EOT) και Ποσοστά Υποτροπής HCV[†] για άτομα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και με συν-λοίμωξη HIV

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

* Το Σύνολο Πλήρους Ανάλυσης (FAS) αποτελούνταν από όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα (N=98) που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πεγκιντερφερόνη άλφα-2b ριμπαβιρίνη ή Victrelis). Η μέση ηλικία των τυχαιοποιημένων ατόμων ήταν 43,6 έτη. Η κατανομή των ατόμων κατά φυλή ήταν η εξής: 82% Λευκοί, 18% Μη-Λευκοί, 14% Μαύροι, 3% Ασιάτες και 1% Πολυφυλετικοί. Η κατανομή των ατόμων κατά φύλο ήταν 69% άντρες και 31% γυναίκες. Η μελέτη συμπεριελάμβανε 5 άτομα με κίρρωση και 4 ήταν στο σκέλος Victrelis.

[†] Το ποσοστό υποτροπής HCV ήταν η αναλογία των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT) και με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Παρακολούθησης (EOF) μεταξύ των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο EOT και με υπάρχοντα δεδομένα από το EOF.

[‡] SVR: ορίζεται ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την Εβδομάδα Παρακολούθησης (ΕΠ) 24. Η τελευταία διαθέσιμη τιμή κατά και μετά την ΕΠ 24. Εάν δεν υπάρχει τέτοια τιμή, η τιμή της ΕΠ 12 μεταφερόταν προς τα εμπρός.

Ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία: προηγούμενα μερικά ανταποκρινόμενοι και υποτροπιάζοντες σε θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη

Η RESPOND-2 (P05101) ήταν μία τυχαιοποιημένη, παραλλήλων ομάδων, διπλά τυφλή μελέτη που συνέκρινε δύο θεραπευτικά σχήματα: Victrelis 800 mg από στόματος τρεις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με PR [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg/εβδομάδα υποδορίως και από στόματος ριμπαβιρίνη σε δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος (600-1.400 mg δύο φορές ημερησίως), διαιρεμένη σε δύο δόσεις ημερησίως] έναντι PR μόνο, σε ενήλικα άτομα που είχαν λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C HCV γονότυπου 1, με αποδεδειγμένη ανταπόκριση στην ιντερφερόνη (όπως ορίζεται ιστορικά από μία μείωση του ιικού φορτίου HCV-RNA $\geq 2 \log_{10}$ έως την Εβδομάδα 12 ή από μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της προηγούμενης θεραπείας με επακόλουθα ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο πλάσμα) και οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Οι μηδενικά ανταποκρινόμενοι (όπως ορίζονται ιστορικά από μία μείωση στο HCV-RNA ιικό φορτίο $< 2 \log_{10}$ μέχρι την Εβδομάδα 12 σε σχέση με πριν τη θεραπεία) αποκλείστηκαν. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:2:2 και στρωματοποιήθηκαν με βάση την ανταπόκριση στην προηγούμενη προαπαιτούμενη αγωγή τους (υποτροπιάζοντες έναντι μερικά ανταποκρινόμενων) και ανά υπότυπο HCV (1a έναντι 1b) σε ένα από τα ακόλουθα σκέλη θεραπείας:

- Πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 48 εβδομάδες (PR48).
- Πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 4 εβδομάδες και στη συνέχεια Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 32 εβδομάδες. Έπειτα τα άτομα συνέχισαν με διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα με βάση την κατευθυνόμενη από την ανταπόκριση θεραπεία (Victrelis-RGT) την ΕΘ 8. Όλοι οι ασθενείς σε αυτό το σκέλος θεραπείας περιορίστηκαν σε 32 εβδομάδες θεραπείας με το Victrelis.
 - Στα άτομα με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 8 (πρώιμα ανταποκρινόμενοι) και την ΕΘ 12, ολοκληρώθηκε η θεραπεία κατά την επίσκεψη της ΕΘ 36.
 - Στα άτομα με ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 8, αλλά με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA την ΕΘ 12 (καθυστερημένα ανταποκρινόμενοι) πραγματοποιήθηκε αλλαγή της θεραπείας, με τυφλό τρόπο, σε εικονικό φάρμακο κατά την επίσκεψη

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

της ΕΘ 36 και συνεχίστηκε η θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 12 επιπλέον εβδομάδες, για μία συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων.

- Πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 4 εβδομάδες και στη συνέχεια Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως + πεγκιντερφερόνη άλφα-2b + ριμπαβιρίνη επί 44 εβδομάδες (Victrelis-PR48).

Σε όλα τα άτομα με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο πλάσμα την ΕΘ 12 η θεραπεία διακόπηκε. Η Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την ΕΠ 24.

Η προσθήκη Victrelis στη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη αύξησε σημαντικά τα ποσοστά SVR σε σύγκριση με την πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και τη ριμπαβιρίνη μόνο (59% έως 66% στα σκέλη με Victrelis έναντι 21% στο σκέλος ελέγχου PR48) για τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πληθυσμός Πλήρους Ανάλυσης) και μείωσε τη διάρκεια της θεραπείας σε 36 εβδομάδες για πολλές προηγούμενα αποτυχημένες θεραπείες (βλ. Πίνακα 7). Μία δευτερεύουσα ανάλυση ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Victrelis ή εικονικού φαρμάκου μετά από τις τέσσερις εβδομάδες εισαγωγής με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη (Τροποποιημένος Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) έδειξε ποσοστά SVR 61% έως 67% στα σκέλη με Victrelis έναντι 22% στο σκέλος ελέγχου PR48.

Η επίτευξη SVR σχετίστηκε με την ανταπόκριση του ατόμου στη θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, οριζόμενη είτε με βάση την κατηγοριοποίηση της ανταπόκρισης σε προηγούμενη θεραπεία, είτε με βάση τη μείωση στο HCV-RNA την ΕΘ 4 (βλ. Πίνακα 7). Η ανταπόκριση την ΕΘ 4 ήταν καλύτερο κριτήριο πρόβλεψης της SVR σε σύγκριση με την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία και επέτρεψε τον καθορισμό της ανταπόκρισης του ατόμου στη θεραπεία με ιντερφερόνη.

Πίνακας 7

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)^{*}, Τέλος της Θεραπείας (EOT) και Ποσοστά Υποτροπής^{**} για ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία

		Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)	
Όλα τα Άτομα[§]		SVR ^{††} % (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)
		95% CI	(51,5, 66,2)	(59,2, 73,8)	(12,3, 30,2)
		EOT %, (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)
		95% CI	(63,3, 77,4)	(70,5, 83,5)	(21,1, 41,4)
		Υποτροπή ^{**} %, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)
		95% CI	(8,6, 22,0)	(5,9, 17,3)	(17,3, 50,3)
Ανταπόκριση σε Προηγούμενη Θεραπεία	Προηγούμενα Μερικά Ανταποκρινόμενοι^{***}	SVR ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Υποτροπή ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

			Victrelis- RGT (N=162)	Victrelis- PR48 (N=161)	PR48 (N=80)
	Προηγούμενα Υποτροπιάζοντες[†]	SVR ^{**} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT % (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Υποτροπή ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
Ανταπόκριση κατά την Εισαγωγή[‡] (Μείωση Ιικού Φορτίου)	< 1-log₁₀ μείωση	SVR ^{**} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Υποτροπή ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
	≥ 1-log₁₀ μείωση	SVR ^{**} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (17/67)
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)
		Υποτροπή ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)

* Το Σύνολο Πλήρους Ανάλυσης (FAS) αποτελούνταν από όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα (N=403) που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, ριμπαβιρίνη ή Victrelis). Η μέση ηλικία των τυχαιοποιημένων ατόμων ήταν 52,7 έτη. Η κατανομή των ατόμων κατά φυλή ήταν η εξής: 85% Λευκοί, 12% Μαύροι, 1% Ασιάτες, < 1% πολυφυλετικοί, < 1% Ιθαγενείς της Χαβάης ή άλλων Νήσων του Ειρηνικού Ωκεανού. Η κατανομή των ατόμων κατά φύλο ήταν 67% άντρες και 33% γυναίκες.

** Το ποσοστό υποτροπής ήταν η αναλογία των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT) και με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Παρακολούθησης (EOF) μεταξύ των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο EOT και με υπάρχοντα δεδομένα από το EOF.

*** Προηγούμενα Μερικά Ανταποκρινόμενος = άτομο που δεν πέτυχε SVR μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, αλλά που επέδειξε μία μείωση $\geq 2 \log_{10}$ του HCV-RNA έως την Εβδομάδα 12 και είχε ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT).

† Προηγούμενα Υποτροπιάζων = άτομο που δεν πέτυχε SVR μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη, αλλά που είχε μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας

‡ Σε έντεκα άτομα δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση (HCV-RNA) την ΕΘ 4 και επομένως δεν συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα Ανταπόκρισης κατά την Εισαγωγή.

** SVR: οριζόμενη ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την Εβδομάδα Παρακολούθησης (ΕΠ) 24. Εάν υπήρχαν διαθέσιμες άλλες τιμές HCV-RNA μετά την ΕΠ 24, χρησιμοποιόταν η τελευταία διαθέσιμη τιμή μετά την ΕΠ 24. Εάν δεν υπήρχαν τέτοιες τιμές κατά και μετά την ΕΠ 24, χρησιμοποιόταν η τιμή της ΕΠ 12. Τα ποσοστά SVR με την προσέγγιση «απόν=αποτυχία» ήταν 15/80 [21,3%] για το PR48, 94/162 [58,0%] για το Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] για το Victrelis-PR48.

¹ Ο αριθμός των ατόμων με κίρρωση είναι περιορισμένος (όπου 39 άτομα έλαβαν θεραπεία με Victrelis επί συνόλου 49 ατόμων).

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) σε ασθενείς που λάμβαναν παρόμοια θεραπεία έως την εβδομάδα 36

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζεται η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση ανά σκέλος θεραπείας σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι ήταν πρώιμα ανταποκρινόμενοι και καθυστερημένα ανταποκρινόμενοι και οι οποίοι έλαβαν παρόμοια θεραπεία έως την εβδομάδα 36.

Πίνακας 8

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR), Τέλος της Θεραπείας (EOT) και Υποτροπή σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία (πρώιμα και καθυστερημένα ανταποκρινόμενοι)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Σημείο εκτίμησης της διαφοράς (Victrelis-RGT μείον Victrelis-PR48) [95% CI]
Πρώιμα Ανταποκρινόμενοι (N=144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8, -0,3]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Υποτροπή %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Καθυστερημένα Ανταποκρινόμενοι (N=75)			
SVR %, (n/N)	80 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7, 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Υποτροπή %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Ως συντηρητικό μέτρο, λαμβανομένων υπόψη των περιορισμών των δεδομένων σε πρώιμα ανταποκρινόμενους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, συνιστάται η επιμήκυνση της συνολικής διάρκειας της θεραπείας στις 48 εβδομάδες, σε σύγκριση με τη δοκιμασμένη συνολική διάρκεια θεραπείας 36 εβδομάδων (δοκιμασμένη RGT), με μία φάση σταθεροποίησης πεγκιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης 12 εβδομάδων μετά το τέλος της τριπλής θεραπείας την εβδομάδα 36.

Μία μελέτη με πεγκιντερφερόνη άλφα-2a σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία έδωσε σταθερά αποτελέσματα σε σύγκριση με τη μελέτη P05101 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία: προηγούμενα μηδενικά ανταποκρινόμενοι, μερικά ανταποκρινόμενοι και υποτροπιάζοντες σε θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη

Η PROVIDE (P05514) ήταν μία ανοικτού σχεδιασμού, μονού θεραπευτικού σκέλους μελέτη του Victrelis 800 mg από στόματος τρεις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με PR [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg/εβδομάδα υποδοριώς και από στόματος ριμπαβιρίνη σε δόση βασιζόμενη στο σωματικό βάρος (600 - 1.400 mg δύο φορές ημερησίως), διαιρεμένη σε δύο δόσεις ημερησίως], σε ενήλικα άτομα με λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) γονότυπου 1 που δεν πέτυχαν SVR ενώ βρίσκονταν στα σκέλη ελέγχου PR προηγούμενων μελετών Φάσης 2 και 3 θεραπείας συνδυασμού με το Victrelis. Τα άτομα που εισήχθησαν στην PROVIDE εντός 2 εβδομάδων μετά από την τελευταία δόση PR στη μητρική μελέτη, έλαβαν Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως + PR επί 44 εβδομάδες. Τα άτομα που δεν ήταν δυνατό να εισαχθούν σε αυτήν τη μελέτη εντός 2 εβδομάδων, έλαβαν PR επί 4 εβδομάδες και στη συνέχεια Victrelis 800 mg τρεις φορές ημερησίως + PR επί 44 εβδομάδες.

Στα άτομα περιλαμβάνονταν 62% (104/168) με γονότυπο 1a και 38% (63/168) με γονότυπο 1b. Δέκα τοις εκατό των ατόμων (17/168) ήταν κίρρωτικά, συμπεριλαμβανομένων 3 (6%) προηγούμενα

μηδενικά ανταποκρινόμενων, 2 (7%) προηγούμενα υποτροπιάζοντων και 12 (14%) προηγούμενα μερικά ανταποκρινόμενων.

Τα ποσοστά SVR για άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία) παρατίθενται στον Πίνακα 9. Τα ποσοστά SVR για εκείνους που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Victrelis (δηλαδή εξαιρουμένων των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της εισαγωγής με PR) είναι 41% για μηδενικά ανταποκρινόμενους, 67% για μερικά ανταποκρινόμενους και 96% για υποτροπιάζοντες.

Πίνακας 9
Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)*, Τέλος της Θεραπείας (EOT) και Ποσοστά Υποτροπής για άτομα που απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία**

	Μηδενικά ανταποκρινόμενοι*** στη μητρική μελέτη (52)	Μερικά ανταποκρινόμενοι**** στη μητρική μελέτη (85)	Υποτροπιάζοντες† στη μητρική μελέτη (29)	Όλοι (168)
SVR[§] % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
EOT % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
Υποτροπή** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

* Ο πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία (Intent-to-Treat, ITT) αποτελούνταν από όλα τα άτομα (N=168) που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση οποιουδήποτε φαρμάκου της μελέτης (πεγκιντερφερόνη άλφα-2b, ριμπαβιρίνη ή Victrelis). Η κατανομή των ατόμων κατά φυλή ήταν η εξής: 84% Λευκοί, 13% Μαύροι, 2% Ασιάτες και 1% άλλοι. Η κατανομή των ατόμων κατά φύλο ήταν 67% άντρες και 33% γυναίκες.

** Το ποσοστό υποτροπής ήταν η αναλογία των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT) και με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Παρακολούθησης (EOF) μεταξύ των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο EOT και με υπάρχοντα δεδομένα από το EOF.

*** Μηδενικά ανταποκρινόμενος: άτομο που είχε μείωση στο HCV-RNA μικρότερη από 2-log_{10} μέχρι την εβδομάδα θεραπείας 12 με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

**** Μερικά Ανταποκρινόμενος: άτομο που δεν πέτυχε SVR μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, αλλά που επέδειξε μια μείωση $\geq 2\text{ log}_{10}$ του HCV-RNA μέχρι την Εβδομάδα 12 και είχε ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT).

† Υποτροπιάζων: άτομο που δεν πέτυχε SVR μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες προηγούμενης θεραπείας με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη, αλλά που είχε μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο τέλος της θεραπείας.

§ SVR: οριζόμενη ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την Εβδομάδα Παρακολούθησης (EΠ) 24. Εάν υπήρχαν διαθέσιμες άλλες τιμές HCV-RNA μετά την EΠ 24, χρησιμοποιόταν η τελευταία διαθέσιμη τιμή μετά την EΠ 24. Εάν δεν υπήρχαν τέτοιες τιμές κατά και μετά την EΠ 24, χρησιμοποιόταν η τιμή της EΠ 12.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Μια 3-ετής μελέτη παρακολούθησης ατόμων που πέτυχαν SVR με ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στο Victrelis, έδειξε ότι > 99% (693/696) των ασθενών διατήρησαν την SVR τους (καμία υποτροπή) κατά τη διάρκεια της διαθέσιμης περιόδου παρακολούθησης (διάμεση διάρκεια 3,4 ετών).

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

Διερευνητική φαρμακογονιδιωματική ανάλυση της IL28B σε μελέτες φάσης 3 του Victrelis

Μία γενετική παραλλαγή πλησίον του γονιδίου που κωδικοποιεί την ιντερφερόνη-λάμδα-3 (*IL28B* rs12979860, μία αλλαγή από C σε T) αποτελεί ισχυρό προγνωστικό στοιχείο ανταπόκρισης στην πεγκιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη. Η *IL28B* rs12979860 υπήρχε στον γονότυπο 653 από τα 1.048 (62%) άτομα στη SPRINT-2 (που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία) και 259 από τα 394 (66%) άτομα στη RESPOND-2 (που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία) [βλ. παράγραφο 5.1 για τις περιγραφές των κλινικών δοκιμών]. Τα αποτελέσματα αυτής της αναδρομικής ανάλυσης υποομάδας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με προσοχή, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος και των δυνητικών διαφορών του πληθυσμού της υπομελέτης σε σχέση με τον συνολικό πληθυσμό της δοκιμής.

Ο βαθμός της προστιθέμενης αξίας του Victrelis συμπληρωματικά στη διπλή θεραπεία σε ασθενείς C/C θα εξαρτηθεί από την πιθανότητα επίτευξης SVR με τη διπλή θεραπεία μόνο. Σε ασθενείς C/C που λάμβαναν τριπλή θεραπεία, το 89% εκείνων που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είχαν μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA έως την ΕΘ 8 και ήταν υποψήφιοι για μικρότερη διάρκεια θεραπείας, σε σύγκριση με το 52% των ασθενών μη-C/C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Πίνακας 10

Ποσοστά Παρατεταμένης Ιολογικής Ανταπόκρισης (SVR) ανά γονότυπο *IL28B* rs12979860

Κλινική Μελέτη	Γονότυπος <i>IL28B</i> rs12979860	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία)	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 (ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία)	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)

*Παρακαλούμε δείτε τις περιγραφές των κλινικών δοκιμών για κάθε σκέλος θεραπείας στη παράγραφο 5.1.

Το κατά πόσο μπορούν, μέσω της πρώιμης ιικής ανταπόκρισης κατά τη θεραπεία και/ή του γονότυπου της *IL28B*, να προσδιοριστούν με αξιοπιστία οι ασθενείς που δεν είναι πιθανό να αποκομίσουν σημαντικό όφελος από τη μοσοπερεβίρη (υψηλότερα ποσοστά SVR ή βραχεία διάρκεια θεραπείας) ως προσθήκη στη διπλή θεραπεία βρίσκεται επί του παρόντος υπό διερεύνηση.

Λήψη μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης έναντι της χρήσης ερυθροποιητίνης στη διαχείριση της αναιμίας σε άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, παραλλήλων θεραπευτικών σκελών μελέτη ανοικτού σχεδιασμού (P06086) για να συγκριθούν δύο στρατηγικές για τη διαχείριση της αναιμίας (χρήση ερυθροποιητίνης έναντι της λήψης μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης) σε 687 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 60 κίρρωτικών ασθενών, με λοίμωξη από τον γονότυπο 1 της CHC, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη λοίμωξη αυτή και τα οποία εμφάνισαν αναιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Victrelis 800 mg από στόματος τρεις φορές ημερησίως σε συνδυασμό με PR [πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 1,5 μg/kg/εβδομάδα υποδορίως και ριμπαβιρίνη από στόματος σε δόση βασισμένη στο σωματικό βάρος (600 - 1.400 mg δύο φορές ημερησίως), διαιρεμένα σε δύο δόσεις ημερησίως].

Εάν οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης ορού συνέχιζαν να μειώνονται σε $\leq 8,5$ g/dl, τα άτομα

μπορούσαν να υποβάλλονται σε επιπρόσθετες παρεμβάσεις για τη διαχείριση της αναιμίας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ερυθροποιητίνης ή της λήψης μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης.

Τα ποσοστά SVR ήταν συγκρίσιμα σε άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν μειωμένη δόση ριμπαβιρίνης και τυχαιοποιημένα να λάβουν ερυθροποιητίνη.

Πίνακας 11

Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR)* και Ποσοστά Υποτροπής[†] για τη λήψη μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης έναντι της χρήσης ερυθροποιητίνης, στη διαχείριση της αναιμίας σε άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

	Άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν μειωμένη δόση ριμπαβιρίνης (N=249)	Άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν ερυθροποιητίνη (N=251)
SVR [‡] % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Υποτροπή % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* Ο πληθυσμός Πλήρους Ανάλυσης (FAS) αποτελούνταν από όλα τα άτομα που εμφάνισαν αναιμία (αιμοσφαιρίνη ορού περίπου ≤ 10 g/dl εντός της περιόδου θεραπείας) και που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε λήψη μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης είτε σε χρήση ερυθροποιητίνης (N=500). Η μέση ηλικία των τυχαιοποιημένων ατόμων ήταν 49 έτη. Η κατανομή των ατόμων κατά φυλή ήταν η εξής: 77% Λευκοί, 19% Μαύροι και 4% άλλες φυλές. Η κατανομή των ατόμων κατά φύλο ήταν 37% άντρες και 63% γυναίκες.

[†] Το ποσοστό υποτροπής ήταν η αναλογία των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Θεραπείας (EOT) και με ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο Τέλος της Παρακολούθησης (EOF) μεταξύ των ατόμων με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στο EOT και με υπάρχοντα δεδομένα από το EOF.

[‡] SVR: οριζόμενη ως μη ανιχνεύσιμο¹ HCV-RNA στο πλάσμα την Εβδομάδα Παρακολούθησης (ΕΠ) 24. Εάν υπήρχαν διαθέσιμες άλλες τιμές HCV-RNA μετά την ΕΠ 24, χρησιμοποιόταν η τελευταία διαθέσιμη τιμή μετά την ΕΠ 24. Εάν δεν υπήρχαν τέτοιες τιμές κατά και μετά την ΕΠ 24, χρησιμοποιόταν η τιμή της ΕΠ 12. Τα ποσοστά SVR με την προσέγγιση «απόν=αποτυχία» ήταν παρόμοια με εκείνα στον πίνακα: 69,9% (174/249) για άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν μειωμένη δόση ριμπαβιρίνης, 68,5% (172/251) για άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν ερυθροποιητίνη.

Υπήρξαν 77 άτομα στα οποία η δόση ριμπαβιρίνης μειώθηκε σε ≥ 5 στάδια για τη διαχείριση της αναιμίας. Για τα περισσότερα από αυτά τα άτομα (n=54), η χαμηλότερη δόση ριμπαβιρίνης που ελήφθη για τουλάχιστον 14 ημέρες ήταν ≥ 600 mg/ημέρα. Ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων (n=12) έλαβε ≤ 200 mg/ημέρα ριμπαβιρίνη για τουλάχιστον 14 ημέρες.

Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω αναιμίας ήταν 2% (5/249) σε άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν μειωμένη δόση ριμπαβιρίνης και 2% (6/251) σε άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν ερυθροποιητίνη. Το ποσοστό μετάγγισης ήταν 4% (10/249) σε άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν μειωμένη δόση ριμπαβιρίνης και 2% (5/251) σε άτομα τυχαιοποιημένα να λάβουν ερυθροποιητίνη.

Η χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων πνευμονικής εμβολής, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Victrelis σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

¹ Σε κλινικές δοκιμές, το HCV-RNA στο πλάσμα μετρήθηκε με τη μέθοδο προσδιορισμού Roche COBAS Taqman, με όριο ανίχνευσης ίσο προς 9,3 IU/ml και όριο ποσοτικοποίησης ίσο προς 25 IU/ml.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μοσεπρεβίρη απορροφήθηκε, μετά από την από στόματος χορήγηση, με διάμεσο T_{max} 2 ώρες. Οι τιμές σταθεροποιημένης κατάστασης των AUC, C_{max} και C_{min} αυξήθηκαν σε βαθμό μικρότερο από ανάλογο της δόσης και οι μεμονωμένες εκθέσεις αλληλεπικαλύφθηκαν ουσιαστικά στα 800 mg και 1.200 mg, υποδεικνύοντας μειωμένη απορρόφηση σε υψηλότερες δόσεις. Η συσσώρευση είναι ελάχιστη και η φαρμακοκινητική σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από περίπου 1 ημέρα χορήγησης τρεις φορές ημερησίως.

Σε υγιή άτομα που έλαβαν 800 mg τρεις φορές ημερησίως μόνο, η έκθεση στη μοσεπρεβίρη χαρακτηρίστηκε από AUC(τ) ίση προς 6.147 ng.hr/ml, C_{max} ίση προς 1.913 ng/ml και C_{min} ίση προς 90 ng/ml. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με λοίμωξη HCV.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Victrelis δεν έχει μελετηθεί.

Επιδράσεις της τροφής στην από στόματος απορρόφηση

Το Victrelis πρέπει να χορηγείται συνοδεία τροφής. Η τροφή ενίσχυσε την έκθεση σε μοσεπρεβίρη έως και 60% στη δόση των 800 mg τρεις φορές ημερησίως, όταν χορηγήθηκε με κάποιο γεύμα σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Η βιοδιαθεσιμότητα της μοσεπρεβίρης δεν εξαρτάται από τον τύπο του γεύματος (π.χ. υψηλών λιπαρών έναντι χαμηλών λιπαρών) ή από το εάν χορηγήθηκε 5 λεπτά πριν, κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το τέλος του γεύματος.

Κατανομή

Η μοσεπρεβίρη έχει μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής (Vd/F) περίπου 772 l στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 75% έπειτα από μία εφάπαξ δόση Victrelis 800 mg. Η μοσεπρεβίρη χορηγείται ως κατά προσέγγιση ισομοριακό μείγμα δύο διαστερομερών που αλληλομετατρέπονται ταχέως στο πλάσμα. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, ο λόγος της έκθεσης για τα δύο διαστερομερή είναι περίπου 2:1, με το κυρίαρχο διαστερομερές να είναι φαρμακολογικά ενεργό.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η μοσεπρεβίρη υπόκειται σε μεταβολισμό κυρίως μέσω της μεσολαβούμενης από την αλδο-κετοαναγωγή (AKR) μεταβολικής οδού, σε μεταβολίτες-ανηγμένες κετόνες, οι οποίοι είναι αδρανείς έναντι του HCV. Έπειτα από εφάπαξ, από στόματος δόση 800 mg ^{14}C -μοσεπρεβίρης, οι πιο άφθονοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία ήταν ένα μείγμα διαστερομερών μεταβολιτών-ανηγμένων κετονών με μέση έκθεση περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της μοσεπρεβίρης. Η μοσεπρεβίρη υπόκειται επίσης, σε μικρότερη έκταση, σε οξειδωτικό μεταβολισμό μεσολαβούμενο από το CYP3A4/5.

Αποβολή

Η μοσεπρεβίρη αποβάλλεται με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα ($t_{1/2}$) περίπου 3,4 ώρες. Η μοσεπρεβίρη παρουσιάζει μέση ολική κάθαρση στο σώμα (CL/F) ίση προς περίπου 161 l/hr. Έπειτα από εφάπαξ, από στόματος δόση 800 mg ^{14}C -μοσεπρεβίρης, περίπου 79% και 9% της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα, με περίπου 8% και 3% του χορηγούμενου ραδιενεργού άνθρακα να αποβάλλεται μέσω της μοσεπρεβίρης στα κόπρανα και στα ούρα. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μοσεπρεβίρη αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη με ασθενείς με διάφορους βαθμούς σταθερής, χρόνιας ηπατικής δυσλειτουργίας (ήπιας, μέτριας και σοβαρής), δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Victrelis σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο, βλ. παράγραφο 4.4.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους μεταξύ ασθενών με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) και υγιών ατόμων. Η μοσεπρεβίρη δεν αποβάλλεται μέσω αιμοδιύλισης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς και σε ασθενείς με οποιονδήποτε βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας.

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές διαφορές που να σχετίζονται με το φύλο σε ενήλικες ασθενείς στις μελέτες φάσης III.

Φυλή

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του Victrelis υπέδειξε ότι η φυλή δεν είχε προφανή επίδραση στην έκθεση.

Ηλικία

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του Victrelis υπέδειξε ότι η ηλικία δεν είχε προφανή επίδραση στην έκθεση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μία *in vitro* μελέτη με ίνες Purkinje σκύλου, η μοσεπρεβίρη επιμήκυνε τη διάρκεια δυναμικού δράσης με αντίστροφης συχνότητας εξάρτηση. Η κλινική συνάφεια παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, η μοσεπρεβίρη επέδειξε εκφύλιση των όρχεων σε επίμυες σε συστηματικές εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες σε ανθρώπους στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση για τον άνθρωπο. Κάτι τέτοιο δεν έχει παρατηρηθεί σε μύες ή πιθήκους.

Η μοσεπρεβίρη δεν ήταν γονοτοξική σε μία σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, λεμφοκυττάρων ανθρώπινου περιφερικού αίματος και μικροπυρήνων μυών.

Σε μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών, δεν παρατηρήθηκε καρκινογένεση, αλλά υπήρχε μία αυξημένη επίπτωση ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων στους μύες, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, σε συστηματικές εκθέσεις 5,7 φορές μεγαλύτερες από εκείνες σε ανθρώπους στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Δεν παρατηρήθηκαν αδενώματα ή καρκινώματα σε επίμυες. Οι ηπατοκυτταρικοί όγκοι λαμβάνονται υπόψη λόγω ενζυμικής επαγωγής και συνεπώς δεν αφορούν τον άνθρωπο.

Η μοσεπρεβίρη/τα προερχόμενα από το φάρμακο υλικά φάνηκε ότι μεταφέρονται στο γάλα θηλαζόντων επιμύων. Η έκθεση στη μοσεπρεβίρη ανθρώπινων βρεφών που θηλάζουν εκτιμάται ότι είναι μικρότερη από το 1% της δόσης.

Σε επίμυες, η μοσεπρεβίρη προκάλεσε αναστρέψιμες επιδράσεις στη γονιμότητα και στην πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη θηλυκών επιμύων σε εκθέσεις 1,2 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Παρατηρήθηκε επίσης μειωμένη γονιμότητα σε αρσενικούς επίμυες, πιθανότατα ως συνέπεια της εκφύλισης των όρχεων (δεν έχει παρατηρηθεί εκφύλιση των όρχεων σε μύες ή πιθήκους). Η μοσεπρεβίρη φάνηκε να στερείται εμβρυικού ή τερατογόνου δυναμικού τόσο σε επίμυες όσο και σε κουνέλια, σε επίπεδα δόσης τοξικά για τη μητέρα.

Δεδομένα από νεαρούς επίμυες υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική εικόνα της μποσεπρεβίρης μπορεί να είναι διαφορετική από εκείνη στους ενήλικες επίμυες, πιθανώς λόγω μη ωριμότητας ορισμένων μεταβολικών οδών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικής παιδιατρικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 4.2).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου:

Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Κόκκινο μελάνι εκτύπωσης που περιέχει:

Κόμμεα λάκκας
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φύλαξη από τον φαρμακοποιοό

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φύλαξη από τον ασθενή

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C) μέχρι τη λήξη.

Ή

- Φυλάσσετε εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 30°C για μία περίοδο όχι μεγαλύτερη των 3 μηνών μέχρι τη λήξη. Μετά από αυτήν την περίοδο, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται.

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς κυψέλες από πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο/PVC/αλουμίνιο που περιέχουν 4 σκληρά

καψάκια ανά κοιλότητα κυψέλης. Κάθε κοιλότητα κυψέλης είναι θερμικά σφραγισμένη με αφαιρούμενη επίστρωση σε διαμόρφωση 3 κοιλοτήτων κυψέλης ανά κυψέλη και συσκευασμένη. Μεγέθη συσκευασίας: κουτί των 84 σκληρών καψακίων και πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 336 (4 συσκευασίες των 84) σκληρά καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/704/001
EU/1/11/704/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιουλίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα Γ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι όλοι οι γιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το Victrelis θα προμηθευτούν έναν φάκελο εκπαιδευτικού υλικού για επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που περιέχει τα ακόλουθα κατά την έναρξη διάθεσης:

- Το Εκπαιδευτικό Υλικό για τους Γιατρούς
- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (πλήρης)
- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Το Εκπαιδευτικό Υλικό για τους Γιατρούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο αιματολογικών διαταραχών (κυρίως αναιμία) που σχετίζονται με το Victrelis, αποτελούμενες από τεκμηριωμένη περιγραφή των αιματολογικών διαταραχών όσον αφορά τη συχνότητα και το χρονικό διάστημα έως την έναρξη και συναφή κλινικά συμπτώματα

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί με Blue Box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Victrelis 200 mg σκληρά καψάκια
μποσεπρεβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg μποσεπρεβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 336 (4 συσκευασίες των 84) σκληρά καψάκια
84 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ



Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μην πιέζετε το καψάκιο στην κυνέλη.
Να λαμβάνεται συνοδεία τροφής.
Να λαμβάνεται 3 φορές την ημέρα: πρωί, απόγευμα και βράδυ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**Φύλαξη από τον φαρμακοποιό**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φύλαξη από τον ασθενή

- Φυλάσσετε σε ψυγείο μέχρι τη λήξη.

Η

- Φυλάσσετε εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 30°C για μία περίοδο όχι μεγαλύτερη των 3 μηνών μέχρι τη λήξη.

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦ'ΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/704/001 336 σκληρά καψάκια

EU/1/11/704/002 84 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Πατίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Victrelis

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εσωτερικό κουτί χωρίς Blue Box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Victrelis 200 mg σκληρά καψάκια
μποσεπρεβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg μποσεπρεβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 σκληρά καψάκια. Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ



Από στόματος χρήση.
Μην πιέζετε το καψάκιο στην κυνέλη.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

- Φυλάσσετε σε ψυγείο μέχρι τη λήξη.
- Ή
- Φυλάσσετε εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 30°C για μία περίοδο όχι μεγαλύτερη των 3 μηνών μέχρι τη λήξη.
- Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/704/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΙΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Victrelis

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vitreliis 200 mg σκληρά καψάκια
μποσεπρεβίρη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ



Ανοίξτε εδώ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Victrelis 200 mg σκληρά καψάκια μποσεπρεβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Victrelis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Victrelis
3. Πώς να πάρετε το Victrelis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Victrelis
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Victrelis και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Victrelis

Το Victrelis περιέχει τη δραστική ουσία μποσεπρεβίρη, η οποία βοηθάει στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα C σταματώντας τον πολλαπλασιασμό του ιού. Το Victrelis πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται μαζί με δύο άλλα φάρμακα. Αυτά ονομάζονται πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη. Το Victrelis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του.

Ποια είναι η χρήση του Victrelis

Το Victrelis, σε συνδυασμό με την πεγκιντερφερόνη άλφα και τη ριμπαβιρίνη, χρησιμοποιείται για τη λοίμωξη από τον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ενήλικες [επίσης ονομαζόμενη λοίμωξη HCV (Hepatitis C Virus)].

Το Victrelis μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη λοίμωξη HCV ή που έχουν χρησιμοποιήσει προηγουμένως φάρμακα ονομαζόμενα «αντερφερόνες» και «πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες».

Πώς λειτουργεί το Victrelis

Το Victrelis αναστέλλει την άμεση αντιγραφή του ιού και συμβάλλει με τον τρόπο αυτόν στη μείωση του φορτίου του ιού της ηπατίτιδας C στον οργανισμό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Victrelis

Μην πάρετε το Victrelis σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη εάν:

- είστε **αλλεργικοί** στη μποσεπρεβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- είστε **έγκυος**
- έχετε μία κατάσταση που ονομάζεται «αυτοάνοση ηπατίτιδα»
- λαμβάνετε βεπριδίλη, πιμοζίδη, λουρασιδόνη, από στόματος μιδαζολάμη, από στόματος

τριαζολάμη, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, αλφουζοσίνη, σιλοδοσίνη, φάρμακα τύπου ερυσιβώδους όλυρας (όπως διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη ή μεθυλεργονοβίνη), λουμεφαντρίνη, αλοφαντρίνη, κουετιαπίνη ή αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης.

Μην πάρετε το Victrelis εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Victrelis.

Υπενθύμιση: Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης την παράγραφο «Μη χρησιμοποιήσετε» των Φύλλων Οδηγιών της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης πριν αρχίσετε να παίρνετε το Victrelis.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το φάρμακό σας εάν:

- είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το αίμα σας, όπως **αναιμία** (όταν έχετε έλλειψη επαρκών υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο στο σώμα σας)
- είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το αίμα σας, όπως ουδετεροπενία (έλλειψη ενός συγκεκριμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων). Η ουδετεροπενία επηρεάζει την ικανότητα του οργανισμού να καταπολεμά τις λοιμώξεις
- είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το αίμα σας, όπως πανκυτταροπενία (έναν συνδυασμό χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων)
- έχετε επί του παρόντος ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά
- έχετε ηπατική ανεπάρκεια
- έχετε κάποιο άλλο πρόβλημα με το **συκώτι** σας επιπροσθέτως της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
- έχετε **HIV** (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ή είχατε ποτέ κάποιο άλλο πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα
- υπήρξατε λήπτης μεταμόσχευσης οργάνου
- έχετε ηπατίτιδα C διαφορετική από τον γονότυπο 1
- υπήρξατε ασθενής που είχε αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με κάποιον αναστολέα HCV πρωτεάσης
- έχετε εσείς ή οποιοσδήποτε στην οικογένειά σας ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ιδιαίτερα μία κατάσταση που ονομάζεται «παράταση διαστήματος QT»
- έχετε χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή εάν δεν είστε σίγουροι), συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Victrelis.

Κατά τη λήψη του συνδυασμού του Victrelis με ριμπαβιρίνη και πεγκιντερφερόνη άλφα, έχουν αναφερθεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Παρακαλούμε δείτε την παράγραφο «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες πληροφορίες.

Εξετάσεις

Ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας τακτικά. Αυτές οι εξετάσεις αίματος γίνονται για διάφορους λόγους:

- ούτως ώστε ο γιατρός σας να γνωρίζει εάν η θεραπεία έχει αποτελέσματα σε εσάς για να βοηθήσουν τον γιατρό σας να αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα λαμβάνετε θεραπεία με το Victrelis
- για να γίνει έλεγχος για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλα φάρμακα και Victrelis

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και φυτικά φάρμακα.

Ειδικότερα, μην πάρετε το Victrelis εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αλφουζοσίνη και σιλοδοσίνη - χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων διογκωμένου προστάτη
- βεπριδίλη – χρησιμοποιείται για προβλήματα της καρδιάς
- πιμοζίδη ή λουρασιδόνη – χρησιμοποιείται για προβλήματα ψυχικής υγείας
- από στόματος μιδαζολάμη ή από στόματος τριαζολάμη – ένα κατασταλτικό, χορηγούμενο από το στόμα
- στατίνες – σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη
- φάρμακα τύπου «ερυσιβόδους όλυρας», όπως η διυδροεργοταμίνη, η εργονοβίνη, η εργοταμίνη ή η μεθυλεργονοβίνη – χρησιμοποιούνται για ημικρανίες και αθροιστικές κεφαλαλγίες
- λουμεφαντρίνη και αλοφαντρίνη – φάρμακα κατά της ελονοσίας
- κουετιαπίνη - χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής
- αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης – χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα

Μην πάρετε το Victrelis εάν παίρνετε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα. Εάν δεν είστε σίγουροι, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Victrelis.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- αντισυλληπτικά φάρμακα - δροσπιρενόνη
- φάρμακα επαγωγείς του CYP3A4 (όπως αντιβιοτικά φάρμακα - ριφαμπικίνη, και αντισπασμωδικά φάρμακα - καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη)
- αντιαρρυθμικά φάρμακα – αμιωδαρόνη, κινιδίνη
- αντιμικροβιακά φάρμακα – πενταμιδίνη
- ορισμένα νευροληπτικά
- αντιμυκητιασικά φάρμακα – κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- μη-νουκλεοσιδικό αναστολέα ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV – εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη
- αναστολείς HIV πρωτεάσης – αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη
- ενδοφλέβια ηρεμιστικά – βενζοδιαζεπίνες (π.χ. αλπραζολάμη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη)
- ανοσοκατασταλτικά – τακρόλιμους, επιδόλιμους, κυκλοσπορίνη
- ορισμένες στατίνες – ατορβαστατίνη ή πραβαστατίνη
- μεθαδόνη
- θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης – φάρμακα βασισμένα σε οιστρογόνα
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης - αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη, βεραπαμίλη)
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων διογκωμένου προστάτη – δοξαζοσίνη και ταμσουλοζίνη
- βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Κύηση και θηλασμός

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται λόγω της χρήσης του Victrelis με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για ένα αγέννητο μωρό. Επομένως, εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να παίρνετε **ιδιαίτερες προφυλάξεις** κατά τη σεξουαλική σας δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα εγκυμοσύνης:

- εάν είστε **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία που παίρνει ριμπαβιρίνη: πρέπει να έχετε αρνητική δοκιμασία κύησης πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια που παίρνετε

ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Θα πρέπει να συζητήσετε το θέμα αυτό με τον γιατρό σας.

– εάν είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη:

μην έρχεστε σε σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα εκτός εάν **χρησιμοποιείτε προφυλακτικό**. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα να εισέλθει η ριμπαβιρίνη στον οργανισμό της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να υποβάλλεται σε δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Θα πρέπει να συζητήσετε το θέμα αυτό με τον γιατρό σας

Είναι πιθανό η μπόσεπρεβίρη να απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εάν θηλάζετε, ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να διακόψετε τον θηλασμό ή να διακόψετε τη λήψη του Victrelis ενώ θηλάζετε.

Υπενθύμιση: Παρακαλούμε διαβάστε επίσης την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» των Φύλλων Οδηγιών της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης πριν αρχίσετε να παίρνετε το Victrelis.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Victrelis δεν επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα. Παρ' όλα αυτά, η θεραπεία συνδυασμού του Victrelis, της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε κόπωση, λιποθυμία, μία αίσθηση ότι το κεφάλι σας στριφογυρίζει, μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, σύγχυση ή δυσκολία να δείτε καθαρά. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Victrelis περιέχει λακτόζη

Το Victrelis περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας σάς έχει ενημερώσει ότι δεν μπορείτε να ανεχθείτε ή να χωνέψετε κάποια σάκχαρα (έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα), όπως ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Victrelis

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση του Victrelis είναι 4 καψάκια τρεις φορές την ημέρα (συνολικά 12 καψάκια την ημέρα). Πάρτε τα καψάκια το πρωί, το απόγευμα και το βράδυ με ένα γεύμα ή ελαφρύ πρόχειρο φαγητό. Με τη λήψη χωρίς φαγητό μπορεί να διακινδυνεύεται σοβαρά η πιθανότητα επιτυχίας της θεραπείας σας.

Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο

- Αφαιρέστε την επίστρωση αλουμινίου για να πάρετε το καψάκιο – μην πιέζετε το καψάκιο στην κυψέλη καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σπάσιμο του καψακίου.
- Πάρτε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Αυτό το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται με ένα γεύμα ή ελαφρύ πρόχειρο φαγητό.
- Το Victrelis λαμβάνεται πάντα σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη.
- Η διάρκεια χορήγησης αυτών των φαρμάκων θα εξαρτηθεί από την ανταπόκρισή σας και το σχέδιο θεραπείας σας.

Υπενθύμιση: Παρακαλούμε διαβάστε επίσης τις «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στα Φύλλα Οδηγιών της πεγκιντερφερόνης άλφα και της ριμπαβιρίνης πριν αρχίσετε να παίρνετε το Victrelis.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Victrelis από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Victrelis από την κανονική, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή πηγαίνατε αμέσως στην πλησιέστερη μονάδα επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Victrelis

- Εάν ξεχάσατε μία δόση και έχουν απομείνει περισσότερες από 2 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση που ξεχάσατε συνοδεία τροφής. Έπειτα συνεχίστε να παίρνετε τα καψάκιά σας κανονικά.
- Ωστόσο, εάν έχουν απομείνει λιγότερες από 2 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το τι να κάνετε, συζητήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Victrelis

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Victrelis εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, επειδή η αγωγή σας μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο:

Σταματήστε να παίρνετε το Victrelis και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, σύριγγος, κνίδωση, φαγούρα, πρήξιμο του προσώπου, των ματιών, των χειλιών, της γλώσσας ή του φάρυγγα – αυτά είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

Γενικές: πονοκέφαλος, ρίγη, πυρετός, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης, αίσθημα ζαλάδας, χαμηλή ενεργητικότητα, αδυναμία να κοιμηθείτε, μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, δύσπνοια

Στόμα, μύτη ή φάρυγγας: βήχας, ξηρότητα του στόματος, περίεργη αίσθηση της γεύσης

Δέρμα και μαλλιά: ξηρότητα του δέρματος, φαγούρα, εξάνθημα, τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών

Αρθρώσεις και μύες: ασυνήθιστη αδυναμία, επώδυνες, πρησμένες αρθρώσεις, πόνος στους μύες που δεν έχει προκληθεί από άσκηση

Στομάχι και έντερο: διάρροια, αδιαθεσία (έμετος)

Ψυχική ασθένεια: αίσθημα άγχους, αίσθημα βαθιάς θλίψης ή απαξίωσης (κατάθλιψη), αίσθημα ευερεθιστότητας, έντασης και ανησυχίας

Αίμα: μικρός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα κόπωσης, πονοκεφάλους, δύσπνοια κατά τη διάρκεια άσκησης, μικρός αριθμός ουδετερόφιλων (ουδετεροπενία), μικρός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν εμφάνιση περισσότερων λοιμώξεων από ότι συνήθως – συμπεριλαμβανομένου πυρετού, σοβαρών ριγών, πονόλαιμου ή ελκών στο στόμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

Γενικές: τρέμουλο, λιποθυμία, δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα δίψας, δυσκολία στον ύπνο, παλλόμενος πονοκέφαλος, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, αίσθημα ότι στριφογυρίζετε

Μάτια ή αυτιά: ξηρότητα των ματιών, κουδούνισμα στα αυτιά, αλλαγές στην όρασή σας
Στόμα, μύτη ή φάρυγγας: πόνος στο στόμα, πονόδοντος, πόνος κατά την κατάποση, αιμορραγία από τη μύτη, βουλωμένη μύτη, αλλαγή στο πώς μυρίζουν τα πράγματα, επώδυνες και διογκωμένες κηλίδες στο στόμα, αίσθημα μεγάλης δίψας με ξηρότητα του στόματος ή του δέρματος, πρήξιμο του θυρεοειδούς αδένου, του λαιμού ή του λάρυγγα, υπολειπόμενος θυρεοειδής αδένος, πληγές ή πρήξιμο στο στόμα, αίσθημα καψίματος στη γλώσσα, αίσθημα έντασης ή πληρότητας στη μύτη, στα μάγουλα και πίσω από τα μάτια – μερικές φορές με παλλόμενο πόνο, πυρετό ή βουλωμένη μύτη (παραρρινοκολπίτιδα)

Δέρμα και μαλλιά: έρπης, μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα του δέρματος, μειωμένη αίσθηση της αφής, δερματικό εξάνθημα, κηλιδωτό δερματικό εξάνθημα, κόκκινο δέρμα, κόκκινο διογκωμένο δερματικό εξάνθημα, μερικές φορές με φουσκάλες γεμάτες πύον, θερμό, τρυφερό και κόκκινο δέρμα, μερικές φορές με πυρετό και ρίγη, αυξημένη εφίδρωση, δερματική νόσος με παχιές κηλίδες κόκκινου δέρματος – συχνά με αργυρόχρωμες φολίδες

Αρθρώσεις και μύες: μυικοί σπασμοί, αίσθημα κόπωσης, μυική αδυναμία, αίσθημα κρύου, πόνος στην πλάτη, πόνος στον αυχένα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια

Στομάχι και έντερο: πόνος στο στομάχι και στην πάνω δεξιά πλευρά του στομαχιού ή της πλάτης, αίσθημα καψίματος στο στομάχι, αναστατωμένο στομάχι, αίσθημα φούσκωματος, ρέψιμο

Πρωκτός: αέρια (μετεωρισμός), αιμορροΐδες, δυσκολία στην αφόδευση (δυσκοιλιότητα)

Ουροποιητικό: αυξημένη συχνότητα ούρησης

Σεξουαλικές: μείωση της επιθυμίας για σεξουαλική επαφή, δυσκολία επίτευξης ή διατήρησης της στύσης

Ψυχική ασθένεια: αλλαγές στη διάθεση, αίσθημα ταραχής, απώλεια μνήμης, δυσκολία συγκέντρωσης

Στήθος: δυσκολία στην αναπνοή, δυσφορία στο στήθος, πόνος στο στήθος, αίσθημα βάρους στο στήθος, με δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό

Καρδιά ή κυκλοφορία: γρήγοροι ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση

Αίμα: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αιμορραγία ή σχηματισμό μωλώπων πιο εύκολα από το κανονικό, υψηλά επίπεδα σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα, υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα, υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, συνδυασμός χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων (πανκυτταροπενία), σοβαρή πτώση του αριθμού ουδετεροφίλων (ακοκκιοκυτταραιμία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

Γενικές: ζάλη, αρθρίτιδα, αυξημένη τάση προς αιμορραγία, πρησμένοι αδένες στον λαιμό ή στη μασχάλη ή στη βουβωνική χώρα, έντονος πόνος σαν κάψιμο ή «σουβλιές», αυξημένη ευαισθησία στο φως, στον ήχο, στο τι γίνεται αισθητό ή στη γεύση του φαγητού, διαβήτης

Μάτια ή αυτιά: επιπεφυκίτιδα, πόνος στα μάτια, κώφωση, δυσκολία στην ακοή, πρήξιμο γύρω από τα βλέφαρα, αυξημένα δάκρυα, υγρό από το αυτί ή το μάτι, ασυνήθιστη αίσθηση γύρω από το μάτι, κόκκινη κηλίδα στο λευκό του ματιού, κιτρίνισμα του λευκού τμήματος των ματιών ή κιτρίνισμα του δέρματος

Στόμα, μύτη ή φάρυγγας: βραχνάδα, ξηρότητα του φάρυγγα ή των χειλιών, πόνος ή αιμορραγία στα ούλα, ευαίσθητα δόντια ή πονόδοντος, γλώσσα πρησμένη, αποχρωματισμένη ή με πληγές, φουσκάλες στη γλώσσα, σοβαρός πόνος κατά την κατάποση, πόνος στο στήθος κοντά στους πνεύμονες, πόνος στο στήθος που χειροτερεύει όταν παίρνετε βαθιά εισπνοή, μη ελεγχόμενη σιελόρροια, υπερλειπόμενος θυρεοειδής αδένος

Δέρμα και μαλλιά: κνίδωση, ανοικτή πληγή, δυσανεξία στη θερμότητα, αισθητά κόκκινο πρόσωπο, χλωμό πρόσωπο, κίτρινο δέρμα, εξάνθημα οφειλόμενο στο ηλιακό φως, πληγή που δεν επουλώνεται κανονικά

Πατούσες ή παλάμες ή πόδια ή χέρια: αίσθηση πόνου, μυρμηγκιασμα ή φαγούρα, θρόμβος αίματος σε κάποια φλέβα, αίσθημα κρύου σε κάποιο χέρι ή πόδι, επώδυνη φλεγμονή στις αρθρώσεις, πιο συχνά στο πόδι (ουρική αρθρίτιδα)

Στομάχι και έντερο: πόνος χαμηλά στο στομάχι, παγκρεατίτιδα

Ουροποιητικό: πόνος κατά την ούρηση, αίσθημα καψίματος ή δυσκολία στην ούρηση, συχνή

ούρηση κατά τη διάρκεια της νύχτας

Ορθό ή πρωκτός: φαγούρα στον πρωκτό, ανικανότητα αφόδευσης ή αποχρωματισμένα κόπρανα, πιο συχνές κενώσεις, αιμορραγία από τον πρωκτό

Σεξουαλικές: απώλεια μίας περιόδου, βαριά ή παρατεταμένη περίοδος, αιμορραγία της μήτρας (π.χ. παρατεταμένη >7 ημέρες ή υπερβολική αιμορραγία σε ακανόνιστα ή πιο συχνά από το φυσιολογικό χρονικά διαστήματα, αιμορραγία σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες τουλάχιστον 6 μήνες έως 1 έτος μετά την παύση των κύκλων)

Ψυχική ασθένεια: θυμός, εχθρική στάση ή συμπεριφορά, απειλητική συμπεριφορά, προβλήματα κατάχρησης ουσιών, μη φυσιολογική συμπεριφορά, αίσθημα σύγχυσης, σκέψεις αυτοκτονίας, ξαφνικός έντονος φόβος, αίσθημα καταδίωξης, δυσκολία στην επίλυση προβλημάτων

Μύες: πόνος στα οστά σας, τοπικός ή εκτενής πόνος

Στήθος: πνευμονία

Καρδιά ή κυκλοφορία: μη φυσιολογικός ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός, καρδιακή νόσος προκαλούμενη από κακή ροή αίματος στην καρδιά

Αίμα: χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας, υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

Γενικές: δυσκολία στην αναπνοή και στην κατάποση, όγκος θυρεοειδούς, λοίμωξη του αίματος, πρήξιμο ή εξογκώματα σε όργανα του σώματος, νόσος που οδηγεί σε αυξανόμενη μυϊκή παράλυση, νόσος του εγκεφάλου – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο και πυρετό, παράλυση ενός τμήματος του σώματος, «πιασμένο» λαιμό ή ευαισθησία στο φως

Μάτια ή αυτιά: πόνος στα αυτιά

Δέρμα και μαλλιά: κοκκίνισμα του δέρματος, βακτηριακή λοίμωξη του δέρματος

Στομάχι και έντερο: προβλήματα στη χώνεψη της τροφής, εμετός με αίμα, έμετος, διάρροια και σοβαρός πόνος στην πάνω δεξιά πλευρά του στομάχου (της κοιλιάς)

Σεξουαλικές: μείωση των επιπέδων του σπέρματος

Ψυχική ασθένεια: αλλαγές στη διάθεση, αίσθημα ότι η ζωή σας καταρρέει, να βλέπετε, να αισθάνεστε ή να ακούτε πράγματα που δεν είναι πραγματικά (ψευδαισθήσεις), σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αίσθημα μεγάλης ευτυχίας (μανία) και έπειτα αίσθημα βαθιάς θλίψης ή απαξίωσης

Στήθος: δυσκολία στην αναπνοή σε ξαπλωμένη στάση, σοβαρή λοίμωξη των πνευμόνων όπως πνευμονία, οξείς πόνοι στο στήθος που είναι χειρότεροι όταν αναπνέετε, πόνος πίσω από τα θωρακικά οστά που μπορεί να επεκταθεί στον αυχένα και τους ώμους

Καρδιά ή κυκλοφορία: εμφραγμα, διακοπή της αναπνοής, θρόμβος αίματος στο πόδι ή στο χέρι, μειωμένη ροή αίματος σε τμήματα του εγκεφάλου (π.χ. ζάλη, διπλή όραση ή αδυναμία και στις δύο πλευρές του σώματος)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Δέρμα και μαλλιά: σοβαρό εξάνθημα, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, πρήξιμο του προσώπου ή των λεμφαδένων, αύξηση των ηωσινοφίλων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, επιδράσεις στο συκώτι, στους νεφρούς ή στους πνεύμονες (μια αντίδραση που ονομάζεται DRESS), σοβαρή δερματική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένων φουσκάλων ή ξεφλούδισματος του δέρματος (μια αντίδραση που ονομάζεται σύνδρομο Stevens-Johnson)

Νεφροί: νεφρική δυσλειτουργία (γενικά αναστρέψιμη μετά από την ολοκλήρωση της αγωγής)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Victrelis

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φύλαξη από τον φαρμακοποιό

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φύλαξη από τον ασθενή

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C) μέχρι τη λήξη.

Ή

- Φυλάσσετε εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 30°C για μία περίοδο όχι μεγαλύτερη των 3 μηνών μέχρι τη λήξη. Μετά από αυτήν την περίοδο, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται.

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Victrelis

- Η δραστική ουσία είναι η μπόσεπρεβίρη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg μπόσεπρεβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο λαουρυλθειικό, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, λακτόζη μονοϋδρική, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, προζελατινοποιημένο άμυλο, μαγνήσιο στεατικό, κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), ζελατίνη και κόμμεα λάκκας.

Εμφάνιση του Victrelis και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα κιτρινο-καφέ πώμα με το λογότυπο «MSD» τυπωμένο με κόκκινο μελάνι και ένα υπόλευκο σώμα με τον κωδικό «314» τυπωμένο με κόκκινο μελάνι.

Κυψέλες με αφαιρούμενη επίστρωση αλουμινίου που περιέχει 12 σκληρά καψάκια (ταινία κυψέλης με 3x4 καψάκια).

Μεγέθη συσκευασίας: κουτί των 84 σκληρών καψακίων και πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 336 (4 συσκευασίες των 84) σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merek Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire
EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 21 529 29 00
msdromania@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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, s.r.o. 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.