

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Victrelis 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg botsepreviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kapsel sisaldab 56 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Igal kapslil on kollakaspruun läbipaistmatu ülaosa punase „MSD” logoga ja valkjalt läbipaistmatu alaosa punase koodiga „314”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Victrelis on näidustatud kroonilise C-hepatiidi (*chronic hepatitis C*, CHC) genotüübi 1 infektsiooni raviks kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga kompenseeritud maksa haigusega täiskasvanud patsientidel, kes ei ole varem ravi saanud või ei ole allunud eelnevale ravile (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Victrelisega peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemusi kroonilise C-hepatiidi kontrolli all hoidmisega.

Annustamine

Victrelist tuleb manustada kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Enne Victrelise ravi alustamist tuleb tutvuda alfapeginterferooni ja ribaviriini (*peginterferon alfa and ribavirin*, PR) ravimi omaduste kokkuvõttega.

Victrelise soovitatav annus on 800 mg suukaudse manustamise teel kolm korda ööpäevas söögi (eine või kerge suupiste) ajal. Victrelise maksimaalne ööpäevane annus on 2400 mg. Manustamist ilma söögita võib seostada efektiivsuse täieliku kaoga suboptimaalse ekspositsiooni tõttu.

Isirroosita patsiendid, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes ei ole eelnevale ravile allunud

Järgnevad annustamise soovitused erinevad mõnede alamrühmade jaoks annustest, mida uuriti III faasi uuringutes (vt lõik 5.1).

Tabel 1

Ravi kestus vastusepõhise ravi (*Response Guided Therapy, RGT*) kasutamisel tsirroosita patsientidel, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes ei ole eelnevale ravile interferooni ja ribaviriiniga allunud

	HINNANG* (HCV-RNA tulemused [†])		TEGEVUS
	8. ravinädalal	24. ravinädalal	
Eelneva ravita patsiendid	Tuvastamatu	Tuvastamatu	<i>Ravi kestus = 28 nädalat</i> 1. Manustage alfapeginterferooni ja ribaviriini 4 nädalat ja siis 2. jätkake kõigi kolme ravimiga (alfapeginterferooni ja ribaviriini (PR) + Victrelisega) ning lõpetage ravi 28. ravinädalal.
	Tuvastatav	Tuvastamatu	<i>Ravi kestus = 48 nädalat[‡]</i> 1. Manustage alfapeginterferooni ja ribaviriini 4 nädalat ja siis 2. jätkake kõigi kolme ravimiga (PR + Victrelis) ja lõpetage 36. ravinädalal ja siis 3. manustage alfapeginterferooni ja ribaviriini ning lõpetage 48. ravinädalal.
Patsiendid, kes ei ole allunud eelnevale ravile	Tuvastamatu	Tuvastamatu	<i>Ravi kestus = 48 nädalat</i> 1. Manustage alfapeginterferooni ja ribaviriini 4 nädalat ja siis 2. jätkake kõigi kolme ravimiga (PR + Victrelis) ja lõpetage 36. ravinädalal ja siis 3. manustage alfapeginterferooni ja ribaviriini ning lõpetage 48. ravinädalal.
	Tuvastatav	Tuvastamatu	
<p>* Lõpetamise reeglid Kui patsiendi HCV-RNA tulemused on suuremad või võrdsed kui 1000 RÜ/ml 8. ravinädalal, siis lõpetage kolme ravimiga skeem. Kui patsiendi HCV-RNA tulemused on suuremad või võrdsed kui 100 RÜ/ml 12. ravinädalal, siis lõpetage kolme ravimiga skeem. Kui patsiendil on kinnitatud tuvastatav HCV-RNA 24. ravinädalal, siis lõpetage kolme ravimiga skeem.</p> <p>[†] Kliinilistes uuringutes mõeldeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman 2.0 analüüsiga tuvastamispiiriga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipiiriga 25 RÜ/ml. [‡] Seda raviskeemi on katsutatud ainult eelnevale ravile hilja vastanutel (vt lõik 5.1).</p>			

Kõik tsirroosiga patsiendid ja eelnevale ravile null-reageerijad

- Soovitatav ravi kestus on 48 nädalat: 4 nädalat kaksikravi alfapeginterferooni + ribaviriiniga + 44 nädalat kolmikravi alfapeginterferooni + ribaviriini + Victrelisega. (Vt lõpetamise reeglit tabelis 1 kõigile patsientidele.)
- o Kolmikravi kestus pärast kaksikravi esimest 4 nädalat ei tohi olla vähem kui 32 nädalat. Kuna Victrelisega suureneb kõrvaltoimete (nimelt aneemia) risk, siis juhul kui patsient ei talu ravi, tuleb kaaluda jätkamist 12 nädala kaksikraviga ravi viimasel 12 nädalal kolmikravi asemel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Täiendav teave Victrelise kasutamise kohta raske maksahaigusega patsientidel vt lõik 4.4.

Interferoonravile halvasti reageerivad patsiendid

Interferoonravile halvasti reageerivatel patsientidel (määratletuna HCV-RNA langusena $< 1\text{-log}_{10}$ 4. ravinädalal) tuleb kolmikravi kasutamist kaaluda iga juhtumi puhul eraldi, kuna neil patsientidel on väiksem tõenäosus saavutada kolmikraviga püsiv viroloogiline ravivastus (*sustained virological response, SVR*) (vt lõik 5.1).

Vahelejäänud annused

Kui patsient annuse sissevõtmisega hilineb ja järgmise annuse manustamise ajani on alla 2 tunni, tuleb hilinenud annus vahele jätta.

Kui patsient annuse sissevõtmisega hilineb ja järgmise annuse manustamise ajani jääb 2 tundi või rohkem aega, peab patsient hilinenud annuse söögi ajal sisse võtma ja jätkama normaalset manustamisgraafikut.

Annuse vähendamine

Victrelise annust ei ole soovitatav vähendada.

Kui patsiendil esineb tõsine kõrvaltoime, mis võib olla seotud alfapeginterferooni ja/või ribaviriiniga, tuleb alfapeginterferooni ja/või ribaviriini annust vähendada. Täiendava informatsiooni saamiseks selle kohta, kuidas alfapeginterferooni ja/või ribaviriini manustamist vähendada ja/või lõpetada, vt alfapeginterferooni ja/või ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid. Victrelist ei tohi manustada ilma alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.

Lõpetamise reeglid

Ravi lõpetamine on soovitatav kõigil patsientidel 1) kui HCV-RNA tulemused on puuduvad või võrdsed kui 1000 RÜ/ml 8. ravinädalal; 2) kui HCV-RNA tulemused on puuduvad või võrdsed kui 100 RÜ/ml 12. ravinädalal või 3) kui on kinnitatud tuvastatav HCV-RNA 24. ravinädalal.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Botsepreviiri kliinilised uuringud ei hõlmanud piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks, kas nad reageerivad ravile nooremate patsientidega võrreldes erinevalt. Teiste kliiniliste kogemuste raames ei ole kindlaks tehtud erinevusi eakate ja nooremate patsientide ravivastuste vahel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Mis tahes raskusastmega neerukahjustusega patsientidel ei ole Victrelise annust vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või raskekujulise maksakahjustusega patsientidel ei ole Victrelise annust vaja kohandada. Botsepreviiri ei ole uuritud dekompenseeritud tsirroosiga patsientidel (vt lõik 5.2). Täiendav teave Victrelise kasutamise kohta raske maksahaigusega patsientidel vt lõik 4.4.

Lapsed

Victrelise ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kõvakapslite kättesaamiseks tuleb blistri foolium lahti koorida. Victrelist tuleb võtta suukaudselt söögi (ainult või kerge suupiste) ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Autoimmuunse hepatiidiga patsiendid.
- Manustamisel koos ravimitega, mille kliirens sõltub olulisel määral CYP3A4/5 ensüümist ning mille puhul on kõrgeenenud plasmakontsentratsioon seotud raskekujuliste ja eluohtlike seisunditega, nagu näiteks suukaudselt manustatav midasolaam ja triasolaam, bepridiil, pimosiid, lurasidoon, lumefantriin, halofantriin, türosiini kinaasi inhibiitorid, simvastatiin, lovastatiin, kvetiapiin, alfusosiin, silodosiin ja tungaltera derivaadid (dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin) (vt lõik 4.5).

- Rasedus (vt lõik 4.6).

Täiendava informatsiooni saamiseks vt alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aneemia

Alfapeginterferooni ja ribaviriini ravi korral on teatatud aneemia tekkest 4. ravinädalaks. Botsepreviiri lisamisega alfapeginterferoonile ja ribaviriinile seostub hemoglobiinitaseme täiendav langus umbes 1 g/dl 8. ravinädalaks võrreldes standardraviga (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes oli mediaanne aeg ravi algusest hetkeni, mil hemoglobiinitase oli väiksem kui 10 g/dl Victrelise, alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonil ning ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonil varnane (vastavalt 71 päeva vahemikus 15...337 päeva ja 71 päeva vahemikus 8...337 päeva). Hemogramm (koos leukogrammiga) tuleb teha enne ravi alustamist, 2., 4., 8. ja 12. ravinädalal ning hoolikalt jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele teistel ajahetkedel. Aneemia kontrolli all hoidmine võib olla vajalik, kui seerumi hemoglobiinitase on < 10 g/dl (või < 6,2 mmol/l) (vt lõik 4.8).

Ribaviriini annuse vähendamine on eelistatud strateegia ravist tingitud aneemia raviks (vt lõik 5.1). Teavet ribaviriini annuse vähendamise ja/või kasutamise lõpetamise kohta vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest. Kui on vaja täielikult lõpetada ravi ribaviriiniga, siis tuleb lõpetada ka ravi alfapeginterferooni ja Victrelisega.

Uuringus, milles võrreldi ribaviriini annuse vähendamist ja erütropoiesi stimuleerivaid aineid ravist tingitud aneemia raviks, seostati erütropoiesi stimuleerivate ainete kasutamist suurenenud riskiga trombemboolilistele tüsistustele (vt lõik 5.1).

Neutropeenia

Botsepreviiri lisamisel alfa-2b-peginterferoonile ja ribaviriinile oli tulemuseks neutropeenia ja 3. kuni 4. astme neutropeenia kõrgem esinemissagedus võrreldes ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini manustamisega (vt lõik 4.8).

Botsepreviiri võtvas harus kipub raskete või eluohtlike nakkuste sagedus olema kõrgem kui kontrollharus. Hemogramm (koos leukogrammiga) tuleb teha enne ravi alustamist, 2., 4., 8. ja 12. ravinädalal ning hoolikalt jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele teistel ajahetkedel. Neutrofiilide arvu vähenemine võib vajada alfapeginterferooni annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Kui on vaja täielikult lõpetada ravi alfapeginterferooniga, siis tuleb lõpetada ka ravi ribaviriini ja Victrelisega. Soovitav on nakkuste kohene hindamine ja ravi.

Kombineeritud kasutamine alfa-2a-peginterferooniga võrdluses alfa-2b-peginterferooniga
Võrdluses botsepreviiri kombineerimisel alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga seostati botsepreviiri kombinatsioonil alfa-2a-peginterferooni ja ribaviriiniga neutropeenia (sealhulgas 4. astme neutropeenia) ja nakkuste kõrgema esinemissagedusega.

Paar vt alfapeginterferooni ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pantsütopeenia

Victrelist kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeenia juhtudest. Hemogramm (koos leukogrammiga) tuleb teha enne ravi alustamist, 2., 4., 8. ja 12. ravinädalal ning hoolikalt jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele teistel ajahetkedel.

Ülitundlikkus

Kombinatsioonravi ajal Victrelise, alfapeginterferooni ja ribaviriiniga on täheldatud tõsiseid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks urtikaariat, angioödeemi). Kui selline reaktsioon ilmneb, tuleb kombinatsioonravi lõpetada ja viivitamatult rakendada asjakohaseid ravimeetodeid (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Raske maksahaigusega patsiendid

Victrelise ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ei ole uuritud dekompanseeritud tsirroosiga patsientidel.

Palun vt alfapeginterferooni ravimi omaduste kokkuvõttest vastunäidustust dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel.

Maksahaiguse raskete tüsistuste prognoosivad tegurid on hüpoalbumineemia ja trombotsüütide väike arv, samuti rasked infektsioonid.

Victrelis kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ravi alustamisel trombotsüütide arv $< 100\,000/\text{mm}^3$ ja/või seerumi albumiin $< 35\text{ g/l}$ ja/või koagulopaatia nähud (*International Normalized Ratio* INR, rahvusvaheline normitud suhe $> 1,7$). Kui ravi alustatakse, on vaja olla väga tähelepanelik infektsioonide ja maksafunktsiooni halvenemise nähtude suhtes.

Drospirenooni sisaldavad ravimid

Ettevaatlik tuleb olla drospirenooni sisaldavaid ravimeid kasutavatel patsientidel, kelle seisund loob eeldused hüperkaleemia tekkeks, või kaaliumisäästvad diureetikume kasutavatel patsientidel. Kaaluda tuleb alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist (vt lõik 4.5).

HCV proteaasi monoteeraapia

Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal ei ole Victrelist kasutada resistentsuse tõusu suure võimaluse tõttu ainsa ravimina ilma kombineeritud HCV-vastaste ravimeetoditeta (vt lõik 5.1).

Ei ole teada, millist mõju avaldab Victrelise ravi hiljem manustatud HCV proteaasi inhibiitorite toimele, sealhulgas kordusravile Victrelisega.

Laboratoorsed analüüsid

Vt alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtetest soovitusi laboratoorsete analüüside kohta ravi alustamisel, ravi ajal ja pärast ravi, kaasa arvatud hematoloogia, biokeemia (sealhulgas maksafunktsiooni analüüsid) ja rasedustesti osas.

HCV-RNA tasemeid tuleb kontrollida 8., 12. ja 24. ravinädalal ning vastavalt kliinilisele vajadusele teistel ajahetkedel.

Hemogramm (koos leukogrammiga) tuleb teha enne ravi alustamist, 2., 4., 8. ja 12. ravinädalal ning hoolikalt jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele teistel ajahetkedel.

Kasutamine HIV-i koinfektsiooniga patsientidel

Botsepreviiri kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga hinnati kokku 98-l inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ja HCV genotüübi 1 koinfektsiooniga patsientidel (64-l botsepreviiri võtnud harus), kellel ei olnud varem ravitud kroonilist HCV infektsiooni (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Ravimi koostoimete kohta retroviirusevastaste ainete kohta vt lõik 4.5.

Kasutamine HBV koinfektsiooniga patsientidel

Victrelise ohutust ja efektiivsust kasutamisel eraldi või kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi genotüübi 1 infektsiooni ravimiseks B-hepatiidi viiruse (HBV) ja HCV koinfektsiooniga patsientidel ei ole uuritud.

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ravimitega, mida ei manustatud kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, on teatatud HBV reaktivatsiooni juhtudest, mis mõnikord lõppesid surmaga. Mõnedest juhtudest on teatatud ka B- ja C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga (rohkem teavet HBV reaktivatsiooni kohta HBV ja HCV koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, vt alfapeginterferooni ravimi omaduste kokkuvõttest). Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teha HBV sõeluuring. Kuna HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk, siis tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kohalikele ravijuhistele.

Kasutamine siirdatud organiga patsientidel

Victrelise ohutust ja efektiivsust kasutamisel eraldi või kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi genotüübi 1 infektsiooni ravimiseks siirdatud maks ja või muu organiga patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 4.5).

Kasutamine patsientidel, kellel on HCV mõne teise kui genotüüp 1 genotüübid

Victrelise ohutus ja efektiivsus kasutamisel eraldi või kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi teiste genotüüpide kui genotüüp 1 ravimiseks ei ole tõestatud.

Kasutamine patsientidel, kellel on eelnevalt ravi HCV proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud

Victrelise ohutust ja efektiivsust kasutamisel eraldi või kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi genotüübi 1 infektsiooni ravimiseks eelnenud Victrelise või muu HCV proteaasi inhibiitori ravile mitteallunud patsientidel ei ole uuritud.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Victrelise samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (rifampitsiini, karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiiniga) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Alfa-1-adrenoretseptori antagonistid

Victrelise manustamine koos alfusosiini ja silodosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Victrelise kasutamine koos doxasosiini ja tamsulosiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Proarütmilised toimed

Olemasolevate andmete põhjal (vt lõik 5.3) tuleb olla ettevaatlik patsientidega, kellel on oht QT-intervalli pikenemisele (kaasasündinud pikk QT-intervall, hüpokaleemia).

Kasutamine harvaesinevate pärilike haigustega patsientidel

Victrelis sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Victrelis on tugev CYP3A4/5 inhibiitor. Eelkõige CYP3A4/5 vahendusel metaboliseeritavatel ravimitel võib olla Victrelisega koosmanustamise korral tugevam mõju, mis võib suurendada või

pikendada nende ravitoimet ja suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust (vt tabel 2). Victrelis ei inhibeeri ega indutseeri muid CYP450 ensüüme.

In vitro on näidatud, et botsepreviir on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi vastase valgu (*breast cancer resistant protein*, BCRP) substraat. On võimalik, et nende transporterite inhibiitorid võivad suurendada botsepreviiri kontsentratsioone – nende koostoimete kliinilised järelmid on teadmata. Kliiniline koostoimete uuring digoksiiniga näitas, et botsepreviir on *in vivo* P-gp nõrk inhibiitor ja suurendab digoksiini mõju 19% võrra. Arvestada tuleb väljavoolu transporteri P-gp substraadi, nagu digoksiini või dabigatraani plasmakontsentratsiooni suurenemisega (vt tabel 2).

Victrelis metaboliseeritakse osaliselt CYP3A4/5 vahendusel. Victrelise manustamine koos ravimitega, mis indutseerivad või inhibeervad CYP3A4/5, võib Victrelise mõju vähendada või suurendada (vt lõik 4.4).

Victrelis on kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga vastunäidustatud manustamisel koos ravimitega, mille kliirens sõltub olulisel määral CYP3A4/5 ensüümist ning mille korral on kirjeldatud plasmakontsentratsioon seotud raskekujuliste ja/või eluohtlike seisunditega. Sellised ravimid on näiteks suukaudselt manustatav midasolaam ja triasolaam, bepridiil, pimosiid, lurasidon, lumefantriin, halofantriin, türosiini kinaasi inhibiitorid, simvastatiin, lovastatiin, levopipron, alfososiin, silodosiin ja tungaltera derivaadid (dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüül-ergonoviin) (vt lõik 4.3).

Peamiselt metaboliseerib botsepreviiri aldoketoreduktaas (AKR). AKR inhibiitorite diflunisaali ja ibuprofeeniga läbi viidud ravimi koostoimete uuringutes ei suurenenud botsepreviiri ekspositsioon kliiniliselt olulisel määral. Victrelist võib manustada koos AKR inhibiitoritega.

Victrelise samaaegne kasutamine koos rifampitsiini või krõmbrastaste ainetega (nagu fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiiniga) võib oluliselt vähendada botsepreviiri ekspositsiooni vereplasmas. Andmed puuduvad, mistõttu botsepreviiri kombinatsioon nende ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Victrelise kasutamine koos doksasosiini või tanusulbiiniga võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone. Botsepreviiri kombineerimine nende ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ettevaatlik tuleb olla ravimitega, nagu amiodaroon, kinidiin, metadoon, pentamidiin ja mõned neuroleptikumid, millede kohta on teada, et need pikendavad QT-intervalli.

Kuna ravi ajal Victrelisega võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust K-vitamiini antagonistidega ravitavatel patsientidel.

Tabelis 2 antakse annustamise soovitusi ravimi koostoimel Victrelisega. Need soovitusid põhinevad kas ravimi koostoimete uuringutel (märgistatud tärnikesega*) või ennustatavatel koostoimete lähtuva koostoime oodatud ulatusest ja tõsiste kõrvaltoimete või toime kadumise võimalikkusest.

Tabelis kasutatakse protsentuaalset muutust ja nooli (↑ = suurenemine, ↓ = vähenemine, ↔ = muutusetu), et näidata iga farmakokineetilise näitaja keskmise hinnangulise suhte muutuse ulatust ja suunda.

Tabel 2
Farmakokineetiliste koostoimete andmed

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
<i>ANALGEETIKUMID</i>		
<i>Narkootilised analgetikumid/opioidisõltuvus</i>		
Buprenorfiin/naloksoon* (buprenorfiin/naloksoon 8/2 – 24/6 mg ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	buprenorfiini AUC ↑ 19% buprenorfiini C _{max} ↑ 18% buprenorfiini C _{min} ↑ 31% naloksooni AUC ↑ 33% naloksooni C _{max} ↑ 9% (CYP3A inhibeerimine)	Buprenorfiini/naloksooni või Victrelise annust ei soovitata kohandada. Patsiente tuleb jälgida buprenorfiiniga kaasneda võiva opioidimürgistuse sümptomite suhtes
Metadoon* (metadoon 20...150 mg ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	R-metadooni AUC ↓ 15% R-metadooni C _{max} ↓ 10% R-metadooni C _{min} ↓ 19% S-metadooni AUC ↓ 22% S-metadooni C _{max} ↓ 17% S-metadooni C _{min} ↓ 26%	Victrelise ravi alustamisel või lopetamisel võivad mõned patsiendid vajada metadooni annuse lisatiitrimist, et tagada metadooni kliiniline toime.
<i>ANTIARÜTMIKUD</i>		
Digoksiin* (digoksiin 0,25 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	digoksiini AUC ↑ 10% digoksiini C _{max} ↑ 13% (toime P-gp transpordile soolestikus)	Digoksiini või Victrelise annust ei soovitata kohandada. Patsiente, kes võtavad digoksiini, tuleb asjakohaselt jälgida.
<i>ANTIDEPRESSANDID</i>		
Estsitalopraam* (estsitalopraam 10 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↓ 9% botsepreviiri C _{max} ↑ 2% estsitalopraami AUC ↓ 21% estsitalopraami C _{max} ↓ 19%	Estsitalopraami ekspositsioon vähenes veidi manustamisel koos Victrelisega. Estsitalopraami annuse kohandamist ei oodata, kuid annuseid võib olla vaja kohandada lähtudes kliinilisest toimest.
<i>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</i>		
Seenevastased ravimid		
Ketokonasool* (ketokonasool 400 mg kaks korda ööpäevas + Victrelis 400 mg üksikannus) Itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	botsepreviiri AUC ↑ 131% botsepreviiri C _{max} ↑ 41% botsepreviiri C _{min} ei ole teada (CYP3A inhibeerimine ja/või P-gp inhibeerimine) ei ole uuritud	Ettevaatlik tuleb olla botsepreviiri kombineerimisel ketokonasooli või seenevastaste asoolidega (itrakonasooli, posakonasooli, vorikonasooliga).

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetemehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Retroviirusevastased ravimid		
<i>Nukleosiidsed HIV pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)</i>		
Tenofoviir* (tenofoviir 300 mg ööpäevas + Vidralis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↑ 8%** botsepreviiri C _{max} ↑ 5% botsepreviiri C _{min} ↑ 8% tenofoviiri AUC ↑ 5% tenofoviiri C _{max} ↑ 32%	Vidralise või tenofoviiri annust ei ole vaja muuta.
<i>Mittenukleosiidsed HIV pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)</i>		
Efavirens* (efavirens 600 mg ööpäevas + Vidralis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↓ 19%** botsepreviiri C _{max} ↓ 8% botsepreviiri C _{min} ↓ 44% efavirensi AUC ↑ 20% efavirensi C _{max} ↑ 11% (CYP3A induktsioon – toime avaldub botsepreviiril)	Koos efavirensiga manustamisel väheneb Vidralise madalaim plasmakontsentratsioon. Selle tõeldatud Vidralise madalaim kontsentratsiooni välenerise kliinilist tulemust ei ole otseselt hinnatud.
Etraviriin* (etraviriin 200 mg iga 12 tunni järel + Vidralis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↑ 16% botsepreviiri C _{max} ↑ 16% botsepreviiri C _{min} ↓ 12% etraviriini AUC ↓ 23% etraviriini C _{max} ↓ 24% etraviriini C _{min} ↓ 29%	Etraviriini farmakokineetiliste näitajate ja botsepreviiri minimaalse kontsentratsiooni vähendamise kliinilist tähtsust kombineeritud ravi korral HIV-i raviks mõeldud retroviirusevastaste ravimitega, mis samuti mõjutavad etraviriini ja/või botsepreviiri farmakokineetikat, ei ole otseselt hinnatud. Soovitatakse suurendada kliinilist ja laboratoorset jälgimist HIV-i ja HCV pärssumise osas.
Rilpiviriin* (rilpiviriin 750 mg iga 24 tunni järel + Vidralis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↓ 6%** botsepreviiri C _{max} ↓ 2% botsepreviiri C _{8h} ↑ 4% rilpiviriini AUC ↑ 39% rilpiviriini C _{max} ↑ 15% rilpiviriini C _{min} ↑ 51% (CYP3A inhibeerimine – toime avaldub rilpiviriinil)	Vidralise või rilpiviriini annust ei ole soovitatav kohandada.

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetemehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
<i>HIV proteaasi inhibiitor (PI)</i>		
Atasnaviir/ritonaviir* (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	<p>botsepreviiri AUC ↓ 5%</p> <p>botsepreviiri C_{max} ↓ 7%</p> <p>botsepreviiri C_{min} ↓ 18%</p> <p>atasanaviiri AUC ↓ 35%</p> <p>atasanaviiri C_{max} ↓ 25%</p> <p>atasanaviiri C_{min} ↓ 49%</p> <p>ritonaviiri AUC ↓ 36%</p> <p>ritonaviiri C_{max} ↓ 27%</p> <p>ritonaviiri C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Botsepreviiri koosmanustamine atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga andis tulemuseks atasanaviiri väiksema ekspositsiooni, mida võib seostada väiksema efektiivsusega ja HIV-i kontrolli alt väljumisega. Sellist koosmanustamist võib vajadusel kaaluda ja jälgida juhtumi põhjal eraldi pärssitud HIV-1 hulga patsientidel, kellel esineb HIV-1 viiruslille ei kaalustata mingit resistentsust HIV-i ravikuurile. Vajalik on suurendada HIV-i pärssumise kliinilist ja laboratoorset jälgimist.</p>
Darunaviir/ritonaviir* (darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	<p>botsepreviiri AUC ↓ 32%</p> <p>botsepreviiri C_{max} ↓ 25%</p> <p>botsepreviiri C_{min} ↓ 35%</p> <p>darunaviiri AUC ↓ 44%</p> <p>darunaviiri C_{max} ↓ 36%</p> <p>darunaviiri C_{min} ↓ 59%</p> <p>ritonaviiri AUC ↓ 27%</p> <p>ritonaviiri C_{max} ↓ 13%</p> <p>ritonaviiri C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Darunaviiri/ritonaviiri ei ole soovitatav manustada koos Victrelisega.</p>
Lopinaviir/ritonaviir* (lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	<p>botsepreviiri AUC ↓ 45%</p> <p>botsepreviiri C_{max} ↓ 50%</p> <p>botsepreviiri C_{min} ↓ 57%</p> <p>lopinaviiri AUC ↓ 34%</p> <p>lopinaviiri C_{max} ↓ 30%</p> <p>lopinaviiri C_{min} ↓ 43%</p> <p>ritonaviiri AUC ↓ 22%</p> <p>ritonaviiri C_{max} ↓ 12%</p> <p>ritonaviiri C_{min} ↓ 42%</p>	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri ei ole soovitatav manustada koos Victrelisega.</p>
Ritonaviir* (ritonaviir 100 mg ööpäevas + Victrelis 400 mg kolm korda ööpäevas)	<p>botsepreviiri AUC ↓ 19%</p> <p>botsepreviiri C_{max} ↓ 27%</p> <p>botsepreviiri C_{min} ↑ 4%</p> <p>(CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Botsepreviiri manustamisel ainult koos ritonaviiriga botsepreviiri kontsentratsioonid vähenevad.</p>

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
<i>Integraasi inhibiitor</i>		
<p>Raltegraviir* (raltegraviir 400 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)</p> <p>(raltegraviir 400 mg iga 12 tunni järel + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)</p>	<p>raltegraviiri AUC ↑ 4%*** raltegraviiri C_{max} ↑ 11% raltegraviiri C_{12h} ↓ 25%</p> <p>botsepreviiri AUC ↓ 2% botsepreviiri C_{max} ↓ 4% botsepreviiri C_{8h} ↓ 26%</p>	<p>Victrelise või raltegraviiri annust ei ole vaja kohandada.</p> <p>Siiski, kuna botsepreviiri C_{8h} vähenemise kliiniline tähtsus ei ole tõestatud, on soovitatav suurendada kliinilist ja laboratoorset jälgimist HCV pärssumise osas.</p>
<i>CCR5 retseptori antagonistid</i>		
<p>Maravirok* (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)</p>	<p>maraviroki AUC_{12h} ↑ 202% maraviroki C_{max} ↑ 233% maraviroki C_{12h} ↑ 178%</p> <p>(CYP3A inhibeerimine – toime avaldub maravirokil)</p>	<p>Botsepreviiri ja maraviroki samaaegne manustamine ei mõjuta tõenäoliselt botsepreviiri kontsentratsioone (võttes arvesse botsepreviiri eliminatsiooniteed).</p> <p>Maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse koos botsepreviiriga.</p>
<i>ANTIPSÜHHOOTILISED AINED</i>		
<p>Kvetiapiin</p>	<p>ei ole uuritud</p> <p>(CYP3A inhibeerimine – toime avaldub kvetiapiinil)</p>	<p>Victrelise ja kvetiapiini samaaegne manustamine võib tõsta kvetiapiini plasmakontsentratsioone, mis põhjustab kvetiapiiniga seotud toksilisust, sealhulgas koomat. Kvetiapiini ja Victrelise koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<i>KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID</i>		
<p>Kaltsiumikanali blokaatorid, nagu näiteks amlodipiin, diltiaseem, flebedipiin, nikardipiin, nifedipiin, nisoldipiin, verapamiil</p>	<p>ei ole uuritud</p> <p>(CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Kaltsiumikanali blokaatorite plasmakontsentratsioonid võivad suurened, kui neid manustatakse koos Victrelisega. Tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.</p>

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetemehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
<i>KORTIKOSTEROIDID</i>		
Prednisoon* (prednisoon 40 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	prednisooni AUC ↑ 22% prednisooni C _{max} ↓ 1% prednisolooni AUC ↑ 37% prednisolooni C _{max} ↑ 16%	Victrelisega koosmanustamisel ei ole vaja annust kohandada. Patsiente, kes võtavad prednisooni ja Victrelis, tuleb asjakohaselt jälgida.
<i>HMG-CoA-REDUKTAASI INHIBIITORID</i>		
Atorvastatiin* (atorvastatiin 40 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↓ 5% botsepreviiri C _{max} ↑ 4% atorvastatiini AUC ↑ 130% atorvastatiini C _{max} ↑ 166% (CYP3A ja OATPB1 inhibeerimine)	Atorvastatiini ekspositsioon suurenes manustamisel koos Victrelisega. Kui koos manustamine on vajalik, tuleb kaaluda alustamist atorvastatiini võimalikult vähese annusega, et tiitrida annust üles soovitud kliinilise toimeni (ilma et ületataks ööpäevast annust 20 mg), jälgides samal ajal ohutust. Manustamise ajal koos Victrelisega ei tohi praegu atorvastatiini võtvatel patsientidel atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.
Pravastatiin* (pravastatiin 40 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↓ 6% botsepreviiri C _{max} ↓ 7% pravastatiini AUC ↑ 63% pravastatiini C _{max} ↑ 49% (OATPB1 inhibeerimine)	Pravastatiini samaaegne manustamine Victrelisega suurendas pravastatiini ekspositsiooni. Manustamisel koos Victrelisega võib ravi pravastatiiniga alustada soovitatava annusega. Vajalik on hoolikas kliiniline jälgimine.
<i>IMMUNOSUPRESSANDID</i>		
Tsüklosporiin* (tsüklosporiin 100 mg üksikannus + Victrelis 800 mg üksikannus) (tsüklosporiin 100 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas mitme annusena)	botsepreviiri AUC ↑ 16% botsepreviiri C _{max} ↑ 8% tsüklosporiini AUC ↑ 168% tsüklosporiini C _{max} ↑ 101% (CYP3A inhibeerimine – toime avaldub tsüklosporiinil)	Victrelisega manustamisel on oodata tsüklosporiini annuste muutmisi, mis peavad juhinduma hoolikalt jälgitud tsüklosporiini kontsentratsioonist veres ja sagedastest neerutalitluse ning tsüklosporiiniga seotud kõrvaltoimete hindamisest.

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetemehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
<p>Takroliimus* (takroliimus 0,5 mg üksikannus + Victrelis 800 mg üksikannus)</p> <p>(takroliimus 0,5 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas mitme annusena)</p>	<p>botsepreviiri AUC ↔ botsepreviiri C_{max} ↓ 3%</p> <p>takroliimuse AUC ↑ 1610% takroliimuse C_{max} ↑ 890%</p> <p>(CYP3A inhibeerimine – toime avaldub takroliimusel)</p>	<p>Takroliimuse samaaegsel manustamisel koos Victrelisega on vaja takroliimuse annust oluliselt vähendada ja pikendada manustamisintervalli ning hoolikalt jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres ja sageli hinnata neerutalitlust ning takroliimusega seotud kõrvaltoimeid.</p>
<p>Siroliimus* (siroliimus 2 mg üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)</p>	<p>botsepreviiri AUC ↓ 5% botsepreviiri C_{max} ↓ 6%</p> <p>siroliimuse AUC_{0-∞} ↑ 712% siroliimuse C_{max} ↑ 384%</p> <p>(CYP3A inhibeerimine – toime avaldub siroliimusel)</p>	<p>Siroliimuse samaaegsel manustamisel koos Victrelisega on vaja siroliimuse annust oluliselt vähendada ja pikendada manustamisintervalli ning hoolikalt jälgida siroliimuse kontsentratsiooni veres ja sageli hinnata neerutalitlust ning siroliimusega seotud kõrvaltoimeid.</p>
<i>SUUKAUDSED ANTIKOAGULANDID</i>		
<p>Dabigatraan</p>	<p>koostoimeid ei ole uuritud (toime ei ole spetsifiline transpordile soolestikus)</p>	<p>Dabigatraani annust ei soovitata kohandada. Patsiente, kes võtavad dabigatraani, tuleb asjakohaselt jälgida.</p>
<p>K-vitamiini antagonistid</p>	<p>Koostoimeid ei ole uuritud.</p>	<p>Kõigi K-vitamiini antagonistide puhul on soovitatav INR hoolikas jälgimine, kuna ravi ajal Victrelisega võib maksafunktsioon muutuda.</p>
<i>SUUKAUDSED RASESTUMISVASTASED PREPARAADID</i>		
<p>Drospirenoon/etüüülöstradiool* (drospirenoon 3 mg ööpäevas + etüüülöstradiool 0,02 mg ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)</p>	<p>drospirenooni AUC ↑ 99% drospirenooni C_{max} ↑ 57%</p> <p>etüüülöstradioli AUC ↓ 24% etüüülöstradioli C_{max} ↔</p> <p>(drospirenoon – CYP3A inhibeerimine)</p>	<p>Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kelle seisund loob eeldused hüperkaleemia tekkeks, või kaaliumisäästvaid diureetikume kasutavate patsientidega (vt lõik 4.4). Nendel patsientidel tuleb kaaluda alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.</p>

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Noretindroon†/etüüülöstradiool (noretindroon 1 mg ööpäevas + etüüülöstradiool 0,035 mg ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	noretindrooni AUC ↓ 4% noretindrooni C _{max} ↓ 17% etüüülöstradiooli AUC ↓ 26% etüüülöstradiooli C _{max} ↓ 21%	Victrelise manustamine koos suukaudse rasestumisvastase preparaadiga, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja vähemalt 1 mg noretindrooni ei muuda tõenäoliselt rasestumisvastase toime efektiivsust. Tõepoolest seerumi progesterooni, luteiniseeriva hormooni ja folliikuleid stimuleeriva hormooni tasemid jäätasid, et 1 mg noretindrooni/0,035 mg etüüülöstradiooli manustamisel koos Victrelisega oli ovulatsioon pärssitud (vt lõik 4.6). Väiksemates annustes noretindrooni/etüüül- östradiooli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide teiste formulatsioonide ovulatsiooni pärssiv toime manustamisel koos Victrelisega ei ole tõestatud. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusraviks, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeenivaeguse nähtude suhtes.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool* (omeprasool 40 mg ööpäevas + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	botsepreviiri AUC ↓ 8%** botsepreviiri C _{max} ↓ 6% botsepreviiri C _{min} ↑ 17% omeprasooli AUC ↑ 6%** omeprasooli C _{max} ↑ 3% omeprasooli C _{8h} ↑ 12%	Omeprasooli või Victrelise annust ei soovitata kohandada.

Ravimid valdkondade lõikes	Koostoime (arvatav toimetemehhanism, kui on teada)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
<i>RAHUSTID</i>		
Midasolaam* (suukaudne) (4 mg suukaudne üksikannus + Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas)	midasolaami AUC ↑ 430% midasolaami C _{max} ↑ 177% (CYP3A inhibeerimine)	Suukaudse midasolaami ja suukaudse triasolaami manustamine koos Victrelisega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Triasolaam (suukaudne)	koostoimeid ei ole uuritud (CYP3A inhibeerimine)	
Alprasolaam, midasolaam, triasolaam (veenisisene manustamine)	koostoimeid ei ole uuritud (CYP3A inhibeerimine)	Victrelise manustamine koos veenisistest bensodiasepiinidega (alprasolaam, midasolaam, triasolaam) on nõutav respiratoorse depressiooni ja võimaliku ajalise rahustava toime hoolikas kliiniline jälgimine. Kaaluda tuleb bensodiasepiini annuse muutmist.
** 0...8 tundi *** 0...12 tundi † Tuntakse ka noretisteroonina.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kombinatsioonis ribaviriini ja alfapeginterferooniga on Victrelis rasedatel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rottide ja küülikute loote arengule mõju täheldatud ei ole (vt lõik 5.3). Victrelise kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Kuna tegu on kombinatsiooniga raviga koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, tuleb olla äärmiselt hoolikas raseduse vältimisega naispatsientidel või meespatsientide naissoost partneritel. Seetõttu peavad fertiilses eas naised ravi ajal ja kuni 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast ravi lõpetamist.

Täiendava informatsiooni saamiseks vt alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Imetamine

Botsepreviir/metaboliidid erituvad roti piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas botsepreviir eritub rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/peatada ravi Victrelisega, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ning ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Victrelise mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Mõju fertiilsusele ja Sertoli rakkudele on uuritud rottidel, aga mitte hiirtel ja ahvidel. Kliinilised andmed (sperma analüüsid ja inhibiin B tasemed – (Sertoli rakkude poolt produtseeritud glükoproteiin – kasutatakse testikulaarse funktsiooni surrogaatmarkerina)) ei näidanud muudatusi testikulaarses funktsioonis. Olemasolevad rotte puudutavad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud botsepreviiri/metaboliitide mõju fertiilsusele, mis emastel on pöörduv (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Victrelise, alfapeginterferooni ja ribaviriini kombineeritud ravi võib mõjutada mõnede patsientide autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada asjaolust, et esinenud on väsimust, pearinglust, minestust, vererõhu kõikumist ja nägemise ähmastumist (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ligikaudu 1500 patsienti hõlmav ohutusprofiil Victrelise kombinatsiooni kohta alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga põhines kogutud ohutusandmetel kahest kliinilisest uuringust: ühest varem ravi mittesaanud patsientidega ja ühest eelnevale ravile mitteallunud patsientidega (vt lõik 5.1).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus, aneemia (vt lõik 4.4), iiveldus, peavalu ja düsgeusia.

Annuse vähendamise kõige sagedasemaks põhjuseks oli aneemia, mis esines sagedamini patsientide hulgas, kes said Victrelise ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooni, võrreldes patsientidega, kes said ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside lõikes (vt tabel 3). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud sagedusastmete alusel, rakendades alljärgnevat kateegooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3

Kõrvaltoimed Victrelise ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooni korral kliinilistes uuringutes^{† ja ‡}

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	bronhiit*, tselluliit*, <i>herpes simplex</i> , gripp, suu seennakkus, sinusiit
Aeg-ajalt	gastroenteriit*, kopsupõletik*, stafülokokkinfektsioon*, kandidoos, kõrvapõletik, naha seennakkus, nasofarüngiit, onühhomükoos, farüngiit, hingamisteede infektsioon, riniit, nahainfektsioon, kuseteede infektsioon
Harv	epiglotiit*, keskkõrvapõletik, sepsis
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Harv	kilpnäärme kasvaja (sõlmed)
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia*, neutropeenia*
Sage	leukopeenia*, trombotsütopeenia*, pantsütopeenia, agranulotsütoos
Aeg-ajalt	hemorraagiline diatees, lümfadenopaatia, lümfopeenia
Harv	hemolüüs

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	
Harv	sarkoidoos*, mitteakuutne porfüüria
Endokriinsüsteemi häired	
Sage	struuma, hüpötüreoidism
Aeg-ajalt	hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine*
Sage	dehüdratsioon*, hüperglükeemia*, hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia
Aeg-ajalt	hüpokaleemia*, söögiisu häire, suhkurtõbi, podagra, hüperkaltseemia
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	ärevus*, depressioon*, unetus, ärrituvus
Sage	labiilsus, erutus, libiidohäired, meeleolumuutused, unehäire
Aeg-ajalt	agressiivsus*, mõrvamõtted*, paanikahäire*, paranoia*, ainete kuritarvitamine*, suitsiidimõtted*, ebanormaalne käitumine, viha, apaatia, segasus, vaimse seisundi muutused, rahutus
Harv	bipolaarne häire*, suitsiid*, suitsiidikatse*, kuulmishallutsinatsioon, visuaalne hallutsinatsioon, psühhootiline häire
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	pearinglus*, peavalu*
Sage	hüpesteesia*, paresteesia*, minestus*, amneesia, tähelepanuhäire, mäluhägustus, migreen, parosmia, treemor, peapööritus
Aeg-ajalt	perifeerne neuropaatia*, kognitiivne häire, hüpersteesia, letargia, teadvusekaotus, vaimse töö häired, neuralgia, presüünkoop
Harv	ajuisheemia*, entsefalopaatia
Silmakahjustused	
Sage	silmade kuivus, võrkkesta eksudatsioonid, ähmane nägemine, nägemise halvenemine
Aeg-ajalt	võrkkesta isheemia*, retinopaatia*, ebanormaalne tunne silmas, sidekesta verejooks, konjunktiviit, silmavalu, silma sügelus, silmapaistetus, silmalau turse, pisaratevoolu suurenemine, okulaarne hüperemia, fotofoobia
Harv	papillödeem
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	tinnitus
Aeg-ajalt	kurtus*, ebanugavustunne kõrvas, kuulmise halvenemine
Südamehäired	
Sage	südamepõkslemine
Aeg-ajalt	tahhükardia*, arütmia, kardiovaskulaarhaigus
Harv	äge müokardiinfarkt*, kodade fibrillatsioon*, südame isheemiatõbi*, perikardiit*, perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon*, hüpertensioon
Aeg-ajalt	süvaveenitromboos*, õhetus, kahvatus, perifeerne külmus
Harv	veenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	köha*, hingeldus*
Sage	ninaverejooks, ninakinnisus, orofarüngaalne valu, hingamisteede ummistus, põsekoopaturse, vilisev hingamine
Aeg-ajalt	pleuriitiline valu*, kopsuemboolia*, kuiv kurk, hääle kähedus, ülemiste hingamisteede sekretsiooni suurenemine, orofarüngaalsed villid
Harv	pleurafibroos*, ortopnoe, hingamispuudulikkus
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus*, iiveldus*, oksendamine*, suu kuivus, düsgeusia

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Sage	kõhuvalu*, valu ülakõhus*, kõhukinnisus*, gastroösofageaalne reflukshaigus*, hemorroidid*, ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine, anorektaalne düskomfort, aftoosne stomatiit, keiliit, düspepsia, kõhupuhitus, glossodüünia, suuhaavandid, suuvalu, stomatiit, hambahaigused
Aeg-ajalt	valu alakõhus*, gastriit*, pankreatiit*, anaalne kihelus, koliit, düsfaagia, väljaheite värvi muutumine, sagedane sooletegevus, igemete veritsemine, igemevalu, igemepõletik, glossiit, huulte kuivus, odünofaagia, proktalgia, rektaalne verejooks, sülje liigeritus, hammaste tundlikkus, keele värvi muutumine, keelehaavandid
Harv	kõhunäärme puudulikkus
Maksa- ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt	hüperbilirubineemia
Harv	koletsüstiit*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	alopeetsia, naha kuivus, kihelus, lööve
Sage	dermatiit, ekseem, erüteem, hüperhidroos, öine higistamine, perifeerne turse, psoriaas, erütematoosne lööve, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve, nahakahjustus
Aeg-ajalt	fotosensitiivsusreaktsioon, nahahaavand, urtikaaria (vt lõik 4.4)
Teadmata	angioödeem (vt lõik 4.4); sündroom DRESS, mis on ravimist tingitud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega; Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia, müalgia
Sage	seljavalu*, valu jäsemetes*, lihasespasmid, lihaste nõrkus, kaelavalu
Aeg-ajalt	lihaskoe valu rindkerepiirkonnas, artriit, luuvalu, liigesepaistetus, lihas-skeleti valu
Neeru- ja kuseteede häired	
Sage	pollakisuuria
Aeg-ajalt	düsuuria, noktuuria
Teadmata	neerukahjustus
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired	
Sage	erektsioonihäired
Aeg-ajalt	amenorröa, menorraagia, metrorraagia
Harv	aspermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	asteemia*, külmavärinad, väsimus*, palavik*, gripilaadne haigus
Sage	ebamugavustunne rinnus*, valu rindkeres*, halb enesetunne*, kehatemperatuuri muutuste tunne, limaskesta kuivus, valu
Aeg-ajalt	halb enesetunne, aeglane paranemine, mittekardiaalne rindkerevalu
Uuringud	
Väga sage	kehakaalulangus
Aeg-ajalt	südamekahin, südame löögisageduse suurenemine
Teadmata	glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine
* Kaasa arvatud kõrvaltoimed, mis võivad kliinilise uuringu osalisi hinnanud uurija arvates olla tõsised.	
† Kuna Victrelis on ette nähtud kasutamiseks koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, siis vt ka vastavaid alfapeginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid.	
‡ Süstekoha reaktsioone ei ole arvestatud, sest Victrelis manustatakse ainult suukaudselt.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aneemia (vt lõik 4.4)

Aneemiat täheldati 49% patsientidest, keda raviti Victrelise ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga, võrreldes 29% patsientidega, keda raviti ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. Victrelis oli seotud hemoglobiini kontsentratsiooni täiendava vähenemisega ligikaudu 1 g/dl (vt 4 lõik 4.4). Hemoglobiini väärtuste keskmine langus võrreldes algväärtusega oli varem ravi saanud patsientide hulgas suurem, võrreldes patsientidega, kes ei olnud kunagi varem ravi saanud. Annuse muutmine aneemia/hemolüütilise aneemia tõttu toimus Victrelise ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud patsientide hulgas kaks korda sagedamini (26%) kui patsientide hulgas, keda raviti ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga (13%). Kliinilistes uuringutes oli patsientide osakaal, kellele anti aneemia kontrolli all hoidmiseks erütropoetiini, 43% (667/1548) Victrelise haru patsientidest, võrreldes 24% (131/547) patsientidega, kes said ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini. Enamus aneemiaga patsientidest said erütropoetiini, kui hemoglobiini tasemed olid ≤ 10 g/dl (või 6,2 mmol/l). Patsientide osakaal, kellele tehti aneemia kontrolli all hoidmiseks vereülekanne, oli 3% Victrelise haru patsientidest, võrreldes $< 1\%$ patsientidega, kes said ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini.

Neutrofiilid (vt lõik 4.4)

Vähenenud neutrofiilide arvuga patsientide osakaal oli Victrelise haru patsientide hulgas suurem, võrreldes patsientidega, kes said ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini. Patsientide protsent, kellel oli 3. kuni 4. astme neutropeenia (neutrofiilide arv $< 0,75 \times 10^9/l$), oli kõrgem botsepreviiriga ravitud patsientide seas (29%) kui platseeboga ravitud patsientide seas (17%), kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga. Seitsmel protsendil patsientidest, kes said Victrelise ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooni, oli neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$ (4. astme neutropeenia) võrreldes 4% patsientidega, kes said ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini.

Kombineeritud kasutamist alfa-2a-peginterferooniga vt lõik 4.4 erilõigust.

Trombotsüüdid

Trombotsüütide arv vähenes Victrelise harude patsientidel (3%), võrreldes patsientidega, kes said ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini (1%). Mõlemates ravi harudes oli võrreldes tsirroosita patsientidega tsirroosiga patsientidel suurem 3. kuni 4. astme trombotsütopeenia tekkeks.

Teised analüüside leiud

Victrelise lisamist alfa-2b-peginterferoonile ja ribaviriinile seostati sagedamini kusi- ja triglütseriidide ja kogu kolesterooli tasemete tõusuga võrreldes ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga.

HIV-i koinfektsiooniga patsiendid

Victrelise ohutusprofiil HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel (n = 64) oli üldiselt sarnane ohutusprofiiliga ainult HCV infektsiooniga patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Terved vabatahtlikud uuritavad on manustanud 5 päeva jooksul ööpäevaseid annuseid kuni 3600 mg ilma, et see oleks tekitanud ebasoovitavaid sümptomaatilisi mõjusid. Victrelise üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot. Victrelise üleannustamise ravi peab hõlmama üldisi toetavaid abinõusid, sealhulgas elutähtsate näitajate jälgimist ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE12

Toimemehhanism

Botsepreviir on HCV NS3 proteaasi inhibiitor. Botsepreviir loob kovalentse, kuid pöörduva sideme NS3 proteaasi aktiivse piirkonna seriiniga (Ser139) (alfa)-ketoamiidi funktsionaalse rühma kaudu, et inhibeerida viiruse replikatsiooni HCV-ga nakatunud peremeesrakkudes.

Viirusevastane toime rakukultuuris

Botsepreviiri viirusevastast toimet hinnati biokeemilises katses, mis käsitles NS3 proteaasi selektiivselt siduvaid inhibiitoreid ja genotüübi 1a ja 1b HCV replikonüsteemi. Erinevate genotüübi 1a replikonide vastu olid botsepreviiri IC₅₀ ja IC₉₀ väärtused 72-tunnises rakukultuuriproovis vastavalt 200...600 nM ja 400...900 nM. Replikon-RNA vähenemine näib olevat esmaselt seotud töötlemisajaga. Töötlemine IC₉₀ juures 72 tunni vältel andis tulemuseks replikon-RNA 1-log₁₀ vähenemise. Pikemaajalise mõju tulemuseks oli RNA taseme 2-log langus 15. päevaks. Genotüübi 1a replikoni korral olid botsepreviiri IC₅₀ ja IC₉₀ väärtused vastavalt 900 nM ja 1400 nM.

Erinevate botsepreviiri ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonide määramine, mille tulemuseks oli replikon-RNA vähenemine 90% võrra, näitas aditiivset toimet: nende sünergia või antagonismi tunnuseid ei tuvastatud.

Resistentsus

Botsepreviiri aktiivsust HCV genotüübi 1a replikoni suhtes vähendati (2...6-kordselt) järgmiste aminohappe asendustega NS3 proteaasi domeenis: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K ja V158I. Rohkem kui 10-kordne vähenemine tundlikkuses botsepreviirile saavutati aminohappe asendustega R155T ja A156S. V55I ja D168N üksikasendus ei vähendanud tundlikkust botsepreviirile. Järgmiste paaris tehtud aminohappe asenduste korral saavutati rohkem kui 10 korda väiksem tundlikkus botsepreviirile: V55A + I170V, T54S + R155K, R155K + D168N, R155T + D168N ja V36M + R155K.

Botsepreviiri aktiivsust HCV genotüübi 1b replikoni suhtes vähendati (2...8-kordselt) järgmiste aminohappe asendustega NS3 proteaasi domeenis: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M ja M175L. Rohkem kui 10-kordne vähenemine tundlikkuses botsepreviirile saavutati aminohappe asendustega A156S/T/V, V170A, R155W + A156G ja V36M + R155K. D168V asendus üksinda ei vähendanud tundlikkust botsepreviirile.

Koondanalüüsis, mis hõlmas varem ravi mittesaanud patsiente ja eelnevale ravile mitteallunud patsiente, kes said nelja nädala jooksul alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini, millele järgnes botsepreviir 800 mg kolm korda ööpäevas kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga kahe III faasi uuringus, tuvastati algväärtusega võrreldes resistentsusega seotud aminohapete variante (*resistant associated amino acid variant*, RAV) 15%-l patsientidest. Botsepreviiriga ravitud patsientidel, kes ei saavutanud SVR-i ja kelle proove analüüsiti, tuvastati algväärtusega võrreldes RAV-e 53%-l.

Kõige sagedamini (> 25%-l uuritavatest) tuvastatud algväärtusega võrreldes tekkinud RAV-id olid nendel patsientidel aminohappeasendused V36M (61%) ja R155K (68%) genotüüp 1a viirustega nakatunud patsientidel ja T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) ja V170A (32%) genotüüp 1b viirustega nakatunud patsientidel.

Botsepreviiriga ravitud patsientide hulgas seostus interferoonitundlikkus (määratletuna viiruskoormuse langusena $\geq 1\text{-log}_{10} 4$ ravinädalal) väiksema arvu RAV-ide tuvastamisega; RAV-e esines 6%-l neist patsientidest, võrreldes 41% patsientidega, kellel oli viiruskoormuse langus 4. ravinädalal $< 1\text{-log}_{10}$ (nõrga interferoonitundlikkusega).

Botsepreviiriga ravitud patsientide hulgas, kes ei saavutanud SVR-i ja kellel analüüsiti algväärtuse järgseid proove RAV-ide suhtes, seostus interferoonitundlikkus väiksema hulga RAV-ide tuvastamisega; algväärtusega võrreldes tekkinud RAV-e esines 31%-l neist patsientidest, võrreldes 69% patsientidega, kellel oli viiruskoormuse langus 4. ravinädalal $< 1\text{-log}_{10}$.

Populatsiooni sekveneerimisel tuvastati algselt RAV-e 8%-l patsientidest. Üldiselt, algne RAV-ide olemasolu ei olnud olulisel määral seotud ravitundlikkusega patsientide hulgas, kes said botsepreviiri ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsiooni.

Kuid 4-nädalase sissejuhatamise perioodi jooksul alfa-2b-peginterferoonile/ribaviriinile näis botsepreviiri efektiivsus olevat vähenenud interferoonravile halvasti reageerivatele patsientidele, kellel olid algselt tuvastatud variantid V36M, T54S, V55A või R155K. Nende algsete variantidega ja vähenenud ravivastusega alfa-2b-peginterferoonile/ribaviriinile patsiente oli umbes 1% botsepreviiriga ravitud patsientide koguarvust.

Järelanalüüs botsepreviiriga ravitud SVR-i mittesaavutanud uuritavatel näitas, et metsiku viirustüvega populatsioon suurenes ja enam botsepreviiri suhtes resistentsetest variantidest muutusid aja möödudes pärast botsepreviiriga ravi lõppu tuvastamatuks. 314-st varem ravi mitte saanud ja eelnevalt ravi saanud uuritavast, kes ei saavutanud SVR-i II/III faasi uuringutes (P03523, P03659, P05216 ning P05101) ja kellel tekkisid ravi jooksul botsepreviiri suhtes resistentsed variantid, 73%-l (228/314) ei tuvastatud enam mitte ühtegi RAV-i botsepreviiri resistentsusega seotud lookustes populatsiooni sekveneerimisel 3 aasta jooksul pärast ravi. Populatsiooni sekveneerimisel olid tuvastamatud variantide seast 91% V36M-st, 98% T54A-st, 71% T54S-st, 78% V55A-st, 76% R155K-st, 92% A156S-st, 96% I/V170A-st, 77% R155K + T54S-st ja 97% R155K + V36M-st. Kõikide RAV-ide tuvastamatuks muutumise aja mediaan oli 1,11 aastat.

314 uuritavast 230 olid nakatunud HCV genotüübiga 1a ja 87 olid nakatunud HCV genotüübiga 1b. Seitsmekümnel protsendil (70%) (162/230) genotüübiga 1a uuritavast ei tuvastatud enam RAV-e botsepreviiri resistentsusega seotud lookustes populatsiooni sekveneerimisel. Kõikide RAV-ide tuvastamatuks muutumise aja mediaan oli genotüüp 1a korral 1,17 aastat. Genotüübiga 1a patsientidel täheldatud kõige olulisemate botsepreviiri suhtes resistentsete variantide ($> 10\%$) tuvastamatuks muutumise aja mediaanid olid järgmised: R155K + V36M-l 0,69 aastat, V36M-l 0,89 aastat, R155K + T54S-l 1,05 aastat, R155K-l 1,08 aastat ja T54S-l 1,14 aastat. Võrdluseks, populatsiooni sekveneerimisel ei tuvastatud 79%-l (66/84) genotüübiga 1b uuritaval enam RAV-e botsepreviiri resistentsusega seotud lookustes. Kõikide RAV-ide tuvastamatuks muutumise aja mediaan oli genotüübi 1b korral 1,04 aastat. Genotüübiga 1b patsientidel täheldatud kõige olulisemate botsepreviiri suhtes resistentsete variantide ($> 10\%$) tuvastamatuks muutumise aja mediaanid olid järgmised: I/V170A-l 0,46 aastat, T54A-l 0,47 aastat, V55A-l 0,83 aastat, A156S-l 0,89 aastat ja T54S-l 1,11 aastat.

Efektiivsus

Victrelise efektiivsust kroonilise C-hepatiidi genotüüp 1 infektsiooni ravimisel hinnati III faasi kliinilistes uuringutes ligikaudu 1500-l täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem ravi saanud (SPRINT-2) või ei olnud eelnevale ravile allunud (RESPOND-2). Mõlemas uuringus suurendas Victrelise lisamine praegusele ravistandardile (alfapeginterferoon ja ribaviriin) märkimisväärselt SVR-i võrreldes ainult praeguse ravistandardi rakendamisega. Tuleb tähele panna, et retrospektiivsed analüüsid, mis seovad kahe olulise uuringu andmed, on viinud soovitatava annustamiseni, mis erineb mõnedel patsiendi alamrühmadel uuritud raviskeemist.

Varem ravi mittesaanud patsiendid

SPRINT-2 (P05216) oli randomiseeritud topeltpime platseeboravimiga uuring, milles võrreldi raviskeemi, mille käigus manustati Victrelis 800 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas kombinatsioonis PR-iga (alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg/nädalas nahaaluselt ja kaalul põhineva annustamisega koos ribaviriiniga (600...1400 mg/ööpäevas suukaudselt jaotatud kahele korrale ööpäevas)), ainult PR-i manustamisega täiskasvanud patsientidel, kellel esines kroonilise C-hepatiidi HCV genotüüp 1 infektsioon tuvastatava HCV-RNA tasemega ja kes ei olnud varem alfainterferoonravi saanud. Patsiendid jagati juhusliku valiku alusel vahekorras 1 : 1 : 1 kahte rühma (Rühm 1 N=938/mittemustanahalised ja Rühm 2 N = 159/mustanahalised) ning stratifitseeriti HCV genotüübi (1a või 1b) ja HCV-RNA viiruskoormuse ($\leq 400\,000$ RÜ/ml vs. $> 400\,000$ RÜ/ml) alusel ühte järgmisest kolmest raviharust:

- alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 48 nädala vältel (PR48);
- alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 4 nädala vältel, millele järgnes Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas + alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 24 nädala vältel. Seejärel jätkasid uuritavad erinevates skeemidega 8. ravinädalal vastusepõhise ravi alusel (Victrelise vastusepõhine ravi). Kõik selle raviharu patsiendid said ravi Victrelisega ainult 24 nädalat;
 - patsiendid, kelle HCV-RNA oli 8. ravinädalal tuvastamatu (hiline vastus) ja kellel oli HCV-RNA tuvastamatu ka 24. ravinädalal, lõpetasid ravi järeldusid pärast 28. ravinädala visiiti järelkontrolli;
 - patsiendid, kelle HCV-RNA oli 8. või mis tahes hilisemal ravinädalal tuvastatav ja 24. ravinädalal tuvastamatu (hiline vastus), viidi pime meetodil 28. ravinädala visiidil üle platseeboravimile ja nad jätkasid ravi alfa-2b-peginterferooni + ribaviriiniga veel 20 nädala jooksul, saades kokku ravi 48 nädala vältel;
- alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin nelja nädala vältel, millele järgnes Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas + alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 44 nädala vältel (Victrelis-PR48).

Kõik patsiendid, kelle HCV-RNA tase plasmats oli 24. ravinädalal tuvastatav, kõrvaldati ravilt. SVR määratleti tuvastamatu¹ plasma HCV-RNA tasemena 24. järelkontrolli nädalal (*Follow-up Week, FW*).

Victrelise lisamine alfa-2b-peginterferoonile ja ribaviriinile suurendas märkimisväärselt SVR-i määra võrreldes ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga kombineeritud rühmas (63% kuni 66% Victrelis sisaldanud harudes vs. 38% PR48 kontrollrühmas) randomiseeritud uuritavate osas, kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (täieliku analüüsihulga populatsioon) ja vähendas ravi kestust 28 nädalale kiire vastuse osas (vt tabel 4). Patsientide sekundaarne analüüs, kes said vähemalt ühe annuse Victrelis või platseeboravimit pärast neljanädalast sissejuhatavat alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini perioodi (modifitseeritud raviplaani populatsioon), näitas kombineeritud rühmas SVR-i määra 67% kuni 68% Victrelis sisaldanud harus võrreldes 40%-ga PR48 kontrollrühmas.

¹ Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmats Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispääriiga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipääriiga 25 RÜ/ml.

Tabel 4
Püsiv viroloogiline vastus (SVR)^{*}, ravi lõpetamine (End of Treatment, EOT) ja retsidiveerumise[†] määrad eelnevalt ravi mittesaanud patsientide hulgas

Uuringurühmad	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Kõik uuritavad[§]	n = 368	n = 366	n = 363
SVR[‡] % (n/N) 95% CI (Confidence Interval, usaldusvahemik)	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,3; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
EOT (tuvastamatu 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)
Retsidiveerumise [†] % (n/N) 95% CI	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,5)

^{*} Täielik analüüsihulk (Full Analysis Set, FAS) sisaldas kõiki randomiseeritud uuritavaid (N = 1097), kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (alfa-2b-peginterferoon, ribaviiriin või Victrelis). Randomiseeritud uuritavate keskmine vanus oli 49,1 eluaastat. Uuritavate rassistiline jaotus oli järgmine: 82% valged, 14% mustanahalised, 2% Aasia päritoluga, 1% mitmeerasilised, 1% Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud. Uuritavate sooline jaotus oli 60% mehi ja 40% naisi.

[†] Retsidiveerumise määraks loeti uuritavate osakaalu, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja jälgimisperioodi lõpus (End of Follow-up, EOF) HCV-RNA oli tuvastatav, uuritavate hulgest, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja kelle kohta olid olemas EOF-i andmed.

[‡] SVR määratleti tuvastamatu¹ plasma HCV-RNA tasemena 24. FW. Kui pärast 24. FW oli teisi HCV-RNA väärtusi, siis kasutati viimast väärtust pärast 24. FW. Kui selline väärtus puudus 24. FW või pärast seda, siis kasutati 12. FW väärtust. SVR-i määrad põhimõttel "puuduv = nurjunud" olid peaaegu identsed tabelis olevatega: 57% kontroll-, 62% Victrelis-RGT, 65% Victrelis-PR48 rühmas.

[§] Tsiirrosiga patsientide arv on piiratud (kus kõigest 33 patsiendist raviti Victrelisega 40 patsienti).

Interferoonitundlikkus (määratletuna viiruskoormuse langusena $\geq 1\text{-log}_{10} 4$ ravinädalal) ennustas SVR-i taset. Patsientidel, kes 4. ravinädalaks olid interferoonitundlikud, olid ravi tulemusel Victrelise alfa-2b-peginterferooni ja ribaviiriini kombinatsiooniga SVR-i tasemed 79...81% võrreldes 51%-ga patsientidest, kes said standardravi. Patsientide hulgas viiruskoormuse langusega $< 1\text{-log}_{10} 4$ ravinädalal (nõrk interferoonitundlikkus) andis ravi Victrelise ning alfa-2b-peginterferooni ja ribaviiriini kombinatsiooniga tulemuseks vastavalt SVR-i määra 28...38%, võrreldes 4%-ga standardravi saanud patsientide hulgas.

Püsiv viroloogiline vastus (SVR) patsientidel, kes said sarnast ravi 28. nädalani

Tabel 5 näitab SVR-i raviharu kohta eelnevalt ravimata patsientidel, kes vastasid ravile vara ja kes vastasid ravile maha ning kes said sarnast ravi 28. nädalani. Viiekümne seitsmel protsendil (208/368) patsientides Victrelis-RGT harus ja 56%-l (204/366) patsientidest Victrelis-PR48 harus oli HCV-RNA tuvastamatu 8. ravinädalal võrreldes 17% (60/363) patsientidega PR harus.

¹ Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispääriiga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipiiriga 25 RÜ/ml.

Tabel 5
Püsiv viroloogiline vastus (SVR), ravi lõpetamine (EOT) ja retsidiveerumine eelnevalt ravi
mittesaanud patsientide (vara ja hilja ravile vastanute) hulgas

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Erinevuse punkthinnang (Victrelis-RGT miinus Victrelis-PR48) (95% CI)
Vara ravile vastanud (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)	-
Retsidiiv %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Hilja ravile vastanud (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)	-
Retsidiiv %, (n/N)	13,5 (7/52)	14,1 (9/64)	-

Pidades silmas andmete piiratust, on konservatiivse meetmena soovitatav pikendada kolmikravi kestust 32 nädalani võrreldes testitud kolmikravi kestusega 24 nädalat, mil et kogu ravi kestus oleks 48 nädalat eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel ja hilja ravile vastanutel.

HIV-i koinfektsiooniga patsiendid

P05411 oli II faasi randomiseeritud topeltpime platseebo kontrolliga uuring, milles võrreldi Victrelist manustatuna 800 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas kombinatsioonis PR-iga (1,5 mikrogrammi/kg/nädalas alfa-2b-peginterferooni suukaudselt ja kehakaalust lähtuvas annuses (600...1400 mg/ööpäevas suu kaudu) ribaviiriin) ainult PR-i manustamisega patsientidel, kellel esines HIV-i ja HCV genotüübi 1 koinfektsioon, kellel ei olnud varem ravitud kroonilist HCV infektsiooni. Patsiente raviti 4 nädalat PR-iga, millele järgnes 44 nädalat ravi Victrelise või platseebo ja PR-iga. Stabiilse HIV-haigusega (HIV-1 viiruskoormus < 50 koopia/ml ja CD4 arv ≥ 200 rakku/mikroliitris) patsiendid said retroviirusvastast ravi. Enamikule patsientidest (87%; 85/98) manustati ritonaviiriga võimendatud HIV-i PI-d kombinatsioonis HIV-i NRTI-dega. Kõige sagedamini manustatud HIV-i PI oli atasanaviir, millele järgnesid lopinaviir ja darunaviir. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 2 ning stratifitseeriti vastavalt viiruskoormusele/fibroosile ja algele HCV-RNA-le (< 800 000 RÜ/ml vs. ≥ 800 000 RÜ/ml).

SVR-i määr oli 72,5% (40/64) patsientidel, kellele manustati Victrelist kombinatsioonis PR-iga ja 29,4% (10/34) patsientidel, kellele manustati ainult PR-i (vt tabel 6).

Piiratud arvul koinfektsiooniga patsientidel, kes ei saavutanud SVR-i ja kelle jaoks tehti populatsiooni sekvenseerimist, tuvastati algväärtusega võrreldes RAV-e rohkem kui monoinfektsiooniga patsientidel SPRINT-2 uuringus.

Tabel 6

Püsiv viroloogiline vastus (SVR)*, ravi lõpetamine (EOT) ja HCV retsidiveerumise[†] määrad eelnevalt ravi mittesaanud HIV koinfektsiooniga patsientide hulgas

	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)
Retsidiveerumise[†] % (n/N)	4,8% (2/42)	10% (1/10)

* FAS sisaldas kõiki randomiseeritud uuritavaid (N = 98), kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (alfa-2b-peginterferoon, ribaviriin või Victrelis). Randomiseeritud uuritavate keskmine vanus oli 43,6 eluaastat. Uuritavate rassiline jaotus oli järgmine: 82% valgenahalised, 18% mittevalgenahalised, 14% mustanahalised, 3% Aasia päritoluga, 1% mitmerassilised. Uuritavate sooline jaotus oli 69% mehi ja 31% naisi. Uuringus osales 5 tsirroosiga uuritavat ja 4 olid Victrelise harus.

[†] HCV retsidiveerumise määraks loeti uuritavate osakaalu, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja EOF HCV-RNA oli tuvastatav, uuritavate hulgest, kelle EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja kelle kohta olid olemas EOF-i andmed.

[‡] SVR määratleti tuvastamatu¹ plasma HCV-RNA tasemena 24. FW. Viimane väärtus 24. FW või pärast seda. Kui selline väärtus puudub, kanti 12. FW väärtus edasi.

Eelnevale ravile mitteallunud patsiendid: varasemalt ravile osaliselt allunud ning interferooni ja ribaviriini ravi retsidiivid

RESPOND-2 (P05101) oli randomiseeritud paralleelrühmadega topeltpime uuring, milles võrreldi kaht raviskeemi, milles manustati Victrelis 800 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas kombinatsioonis PR-iga (alfa-2b-peginterferoon 1,5 µg/kg päevas nahaaluselt ja kaalul põhineva annustamisega ribaviriin (600...1400 mg) suukaudselt jaotatud kahele korrale ööpäevas), võrreldes ainult PR-i manustamisega täiskasvanud patsientidele, kellel esines kroonilise C-hepatiidi HCV genotüübi 1 infektsioon koos ilmnenu vastusega interferoonile (määratletuna eelneva raviga HCV-RNA viiruskoormuse langusena $\geq 2 \log_{10}$ 12. nädalaks või tuvastamatu HCV-RNA hulga eelneva ravi lõpus koos järgneva tuvastatava HCV-RNA tasemega plasmas) ning kes ei olnud allunud eelnevale ravile alfapeginterferooni ja ribaviriiniga. Null-reageerijad (nii on nimetatud HCV-RNA viiruskoormuse langust $< 2 \log_{10}$ eelneva ravi 12. nädalaks) arvati välja. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 2 : 2 ning stratifitseeriti varasema kvalifitseeriva skeemi vastuse (retsidiivsed ja osaliselt ravile allunud) ning HCV genotüübi (1a ja 1b) alusel ühte järgnevatest raviharudest:

- alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 48 nädala vältel (PR48);
- alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 4 nädala vältel, millele järgnes Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas + alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 32 nädala vältel. Seejärel jätkasid uuritavad erinevate skeemidega 8. ravinädala vastusepõhise ravi alusel (Victrelis-RGT). Kõik selle raviharu patsiendid said ainult 32 nädalat Victrelise ravi;
 - patsiendid, kelle HCV-RNA oli tuvastamatu 8. ravinädalal (kiire vastus) ja 12. ravinädalal, lõpetasid ravi 36. ravinädala visiidiga;
 - patsiendid, kelle HCV-RNA oli 8. ravinädalal tuvastatav, kuid hiljem 12. ravinädalal tuvastamatu (hiline vastus), viidi pimemeetodil 36. ravinädala visiidil üle platseeboravimile ja jätkasid ravi alfa-2b-peginterferoon + ribaviriiniga täiendava 12 nädala jooksul, saades kokku ravi 48 nädala vältel;
- alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 4 nädala vältel, millele järgnes Victrelis 800 mg kolm korda ööpäevas + alfa-2b-peginterferoon + ribaviriin 44 nädala vältel (Victrelis-PR48).

Kõik patsiendid, kelle HCV-RNA tase plasmas oli 12. ravinädalal tuvastatav, kõrvaldati ravilt. SVR määratleti tuvastamatu² plasma HCV-RNA tasemena 24. FW.

¹ Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispriiriga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipiiriga 25 RÜ/ml.

² Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispriiriga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipiiriga 25 RÜ/ml.

Victrelise lisamine alfa-2b-peginterferoonile ja ribaviriinile suurendas märkimisväärselt SVR-i määra võrreldes ainult alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga kombineeritud rühmas (59% kuni 66% Victrelist sisaldanud harudes vs. 21% PR48 kontrollrühmas) randomiseeritud uuritavate osas, kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (täieliku analüüsihulga populatsioon) ja vähendas ravi kestust 36 nädalale paljude eelnevale ravile mitteallumiste osas (vt tabel 7). Patsientide sekundaarne analüüs, kes said vähemalt ühe annuse Victrelist või platseeboravimit pärast neljanädalast sissejuhatavat alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini perioodi (modifitseeritud raviplaaniga populatsioon), näitas SVR-i määra 61% kuni 67% Victrelist sisaldanud harus võrreldes 22%-ga PR48 kontrollrühmas.

SVR-i saavutamine oli seotud patsiendi vastusega alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini ravile, mille määratles eelneva ravivastuse klassifikatsioon või HCV-RNA vähenemine 4. ravinädalal (vt tabel 7). 4. ravinädala vastus oli tugevam SVR-i prognoosifaktor võrreldes varasema ravivastusega ning võimaldas määrata patsiendi konkreetse raviga seonduvat vastust interferoonile.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Tabel 7

Püsiv viroloogiline vastus (SVR)^{*}, ravi lõpetamine (EOT) ja retsidiveerumise^{**} määr eelnevale ravile mitteallunud patsientide hulgas

		Victrelis-RGT (N = 162)	Victrelis-PR 48 (N = 161)	PR48 (N = 80)			
Kõik patsiendid[§]		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 (27/80)		
		95% CI	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)		
		Retsidiiv ^{**} %, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	22 (8/25)		
		95% CI	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)		
		Varasem ravivastus	Varem osaliselt ravile allunud^{***}	SVR ^{††} %, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)
				EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
Retsidiiv ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)			14 (5/35)	33 (1/3)		
	Varasem retsidiiv[†]	SVR ^{††} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)		
		EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)		
		Retsidiiv ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)		
Algperioodi vastus[‡] (viiruskoormuse vähenemine)	< 1-log₁₀ langus	SVR ^{††} %, (n/N)	33 (15/45)	34 (15/44)	0 (0/12)		
		EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)		
		Retsidiiv ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)		
	≥ 1-log₁₀ langus	SVR ^{††} %, (n/N)	75 (83/110)	79 (90/114)	25 (17/67)		
		EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	37 (25/67)		
		Retsidiiv ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	32 (8/25)		

* FAS sisaldas kõiki randomiseeritud uuritavaid (N = 405), kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (alfa-2b-peginterferooni, ribaviriini või Victrelisist). Randomiseeritud uuritavate keskmine vanus oli 52,7 eluaastat. Uuritavate rassiline jaotus oli järgmine: 85% valged, 12% mustanahalised, 1% Aasia päritoluga, < 1% mitmerassilised, < 1% Hispaania või muude Vaikse ookeani saarte põliselanikud. Uuritavate sooline jaotus oli 67% mehi ja 33% naisi.

** Retsidiveerumise määraks loeti uuritavate osakaalu, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja EOF HCV-RNA oli tuvastatav, uuritavate hulgas, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja kelle kohta olid olemas EOF-i andmed.

*** Varem osaliselt ravile allunu on patsient, kes ei saavutanud SVR-i vähemalt 12 nädala jooksul eelneva ravi korral alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kuid kellel esines $\geq 2 \log_{10}$ HCV-RNA langus 12. ravinädalaks ja EOT HCV-RNA oli tuvastatav.

† Varasem retsidiiv on patsient, kes ei saavutanud SVR-i vähemalt 12 nädala jooksul eelneva ravi korral alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kuid kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu.

‡ 11 uuritavat puudusid 4. ravinädala (HCV-RNA) kontrollist ja neid ei lisatud algperioodi vastuste tulemuste hulka.

†† SVR määrati kui tuvastamatu¹ plasma HCV-RNA tasemena 24. FW. Kui pärast 24. FW oli teisi HCV-RNA väärtusi, siis kasutati viimast väärtust pärast 24. FW. Kui selline väärtus puudus 24. FW ja pärast seda, siis kasutati 12. FW väärtust. SVR-i määrad põhimõttel „puudub = nurjunud” olid 17/80 (21,3%) PR48, 94/162 (58,0%) Victrelis-RGT, 106/161 (65,8%) Victrelis-PR48 rühmas.

§ Isikuposiga patsientide arv on piiratud (kus kõigist 49 patsiendist raviti Victrelisega 39 patsienti).

Püsiv viroloogiline vastus (SVR) patsientidel, kes said sarnast ravi 36 nädalani

Tabel 8 näitab SVR-i iga ravi haru kohta patsientidel, kes ei olnud allunud eelnevale ravile, kes olid vara ravile vastanud (tuvastamatu HCV-RNA 8. ravinädalal) ja hilja ravile vastanud (tuvastatav HCV-RNA 8. ravinädalal, aga edaspidi tuvastamatu) ning kes said sarnast ravi 36. nädalani.

¹ Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispriiriga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipiiriga 25 RÜ/ml.

Tabel 8

Püsiv viroloogiline vastus (SVR), ravi lõpetamine (EOT) ja retsidiiveerumise määr eelnevale ravile mitteallunud patsientide (vara ja hilja ravile vastanute) hulgas

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Erinevuse punkthinnang (Victrelis-RGT miinus Victrelis PR48) (95% CI)
Vara ravile vastanud (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)	-
Retsidiiv %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	
Hilja ravile vastanud (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)	-
Retsidiiv %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Silmas pidades andmete piiratust on konservatiivse meetmena soovitatav eelnevat ravi saanud kiire vastusega patsientidel kogu ravi kestust pikendada 48 nädalani, võrreldes testitud kogu ravi kestusega (testitud RGT) 36 nädalat, koos 12-nädalase peginterferooni ja ribaviriini konsolideerumisfaasiga pärast kolmikravi lõppemist 36. nädalal.

Alfa-2a-peginterferooniga uuringu tulemused ravi saanud patsientidel ühtisid uuringu P05101 omadega (vt lõik 4.4).

Eelnevale ravile mitteallunud patsiendid: varasema I null-reageerijad, osaliselt ravile allunud ja interferooni ja ribaviriini ravi retsidiivid

PROVIDE (P05514) oli avatud ühe haruga uuring, milles manustati Victrelist 800 mg suukaudselt kolm korda ööpäevas kombinatsioonis PR-iga (alfa-2b-peginterferooni 1,5 µg/kg/nädalas nahaaluselt ja kaalul põhineva annustamisega ribaviriini (600...1400 mg) suukaudselt jaotatuna kahele korrale ööpäevas) täiskasvanud patsientidele, kellel oli kroonilise C-hepatiidi genotüübi 1 infektsioon ning kes ei olnud saavutanud SVR-i olles PR-i kontrollharudes eelmistes Victrelise kombinatsioonravi II ja III faasi uuringutes. Patsiendid, kes liitusid PROVIDE-iga 2 nädalat pärast viimast PR-i annust peauuringus said 800 mg victrelist kolm korda ööpäevas + PR-i 44 nädalat. Patsiendid, kes ei saanud selle uuringuga liituda 2 nädala jooksul, said PR-i 4 nädalat, millele järgnes 800 mg Victrelist kolm korda ööpäevas + PR-i 44 nädalat.

62%-l (104/168) patsientidest oli genotüüp 1a ja 38%-l (63/168) genotüüp 1b. Kümme protsenti (17/168) uuritavatest olid tsirroosiga, sealhulgas 3 (6%) varasemat null-reageerijat, 2 (7%) varasema retsidiiviga uuritavat ja 12 (14%) varasemalt osaliselt ravile allunut.

SVR-i määrad uuritavatel, kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (ravikavatsusega potentsioon) on näidatud tabelis 9. SVR-i määrad neil, kes said vähemalt ühe annuse Victrelist (välja arvatud patsiendid, kes uuringu katkestasid selle alguses PR-i saamise ajal), olid 41% null-reageerijatel, 67% osaliselt ravile allunutel ja 96% retsidiiviga uuritavatel.

Tabel 9

Püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR)*, ravi lõpetamise (EOT) ja retsidiveerumise** määrad patsientidel, kellel eelnev ravi ebaõnnestus

	Peauuringus null-reageerijad*** (52)	Peauuringus osaliselt ravile allunud**** (85)	Peauuringus retsidiiviga uuritavad† (29)	Kokku (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)
Retsidiiv** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/119)

* Ravikavatsusega populatsioon koosnes kõigest uuritavatest (N = 168), kes said vähemalt ühe annuse mis tahes uuringuravimit (alfa-2b-peginterferooni, ribaviriini või Victrelisti). Uuritavate rassilise jaotus oli järgmine: 84% valged, 13% mustanahalised, 2% Aasia päritoluga, 1% muud. Uuritavate sooline jaotus oli 67% mehi ja 33% naisi.

** Retsidiveerumise määraks loeti uuritavate osakaalu, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja EOF HCV-RNA oli tuvastatav, uuritavate hulgest, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja kelle kohta olid olemas EOF-i andmed.

*** Null-reageerija oli uuritav, kellel 12. ravinädalaks alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga oli HCV-RNA langus väiksem kui $2 \log_{10}$.

**** Osaliselt ravile allunu oli uuritav, kes ei saavutanud SVR-i vähemalt 12 nädala jooksul eelneva ravi korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga, kuid kellel oli $\geq 2 \log_{10}$ HCV-RNA langus 12. ravinädalaks ja EOT HCV-RNA oli tuvastatav.

† Retsidiiviga uuritav ei saavutanud SVR-i vähemalt 12 nädala jooksul eelneva ravi korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriiniga, kuid kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu.

§ SVR määratleti tuvastamatu¹ plasma HCV-RNA tasemena 24. FW. Kui pärast 24. FW oli teisi HCV-RNA väärtusi, siis kasutati viimast väärtust pärast 24. FW. Kui selline väärtus puudus 24. FW või pärast seda, siis kasutati 12. FW väärtust.

Pikaajalised efektiivsuse andmed

3 aastat kestnud jälgimisuuring näitas, et 99%-l (693/696) uuritavatest, kes saavutasid SVR-i Victrelisel põhineva ravikuuriga, ei tekkinud retsidiivi kogu olemasoleva jälgimisperioodi (mediaanne kestus 3,4 aastat) jooksul.

IL28B avastav farmakogenoomiline analüüs Victrelise III faasi uuringutes

Üks geneetiline variant geenil lähedal, mis kodeerib lambda-3-interferooni (*IL28B* rs12979860, muutus C-st T-ks) on tugev alfa-2b-peginterferooni/ribaviriini vastuse prognoosifaktor. *IL28B* rs12979860 genotüüpide raskus 1048-st 653-l (62%) uuritaval SPRINT-2-s (eelnevalt ravimata) ja 394-st 259-l (66%) uuritaval RESPOND-2-s (eelnevalt ravile mitteallunud) (kliiniliste uuringute kirjeldusi vt lõigust 5.1). Selle retrospektiivse alamrühma analüüsi tulemusi tuleb vaadelda ettevaatusega, sest katse suurus oli väike ja võib olla erinevusi alamuuringu populatsioonis võrreldes kogu uuringu populatsiooniga.

Ette revii rist lisanduv kasumäär selle lisamisel kaksikravile C/C patsientidel hakkab sõltuma tõenäosusest saavutada SVR ainult kaksikraviga. 89%-l kolmikravi mittesaanud C/C patsientidest oli 8. ravinädalaks HCV-RNA tuvastamatu ja nende ravi võis kesta lühemat aega võrreldes 52%-ga ravi mittesaanud mitte-C/C patsientidega.

¹ Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispääriiga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipääriiga 25 RÜ/ml.

Tabel 10
Püsiva viroloogilise vastuse (SVR) määrad genotüübi *IL28B* rs12979860 järgi

Kliiniline uuring	Genotüüp <i>IL28B</i> rs12979860	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (eelnevalt ravimata uuritavad)	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 (eelnevalt ravile mitteallunud uuritavad)	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)

* Palun vt lõigust 5.1 kliiniliste uuringute kirjeldusi iga raviharu kohta.

Praegu uuritakse, kas varajane viirusvastus ravile ja/või genotüüp *IL28B* suudavad usaldusväärselt kindlaks teha patsiendid, kes tõenäoliselt ei saa märkimisväärset kasu botsepreviirist (kõrgema SVR määrad või lühike ravi kestus), kui see lisada kaksikravile.

Aneemia ravis ribaviriini annuse vähendamine vs. erütropoetiini kasutamine eelnevalt ravimata patsientidel

Randomiseeritud paralleelrühmaga avatud uuring (P06086) viidi läbi, et võrrelda kahte strateegiat aneemia ravis (erütropoetiini kasutamine vs. ribaviriini annuse vähendamine) 687 patsiendil, sealhulgas 60-l maksatsirroosiga patsiendil, kellel oli eelnevalt ravimata CHC genotüüp 1 infektsioon ja kes muutusid aneemiliseks ravi ajal Victrelisega manustatuna 800 mg suu kaudu kolm korda ööpäevas kombinatsioonis koos PR-iga (subkutaanselt alfa-2b peg-interferooni 1,5 mikrogrammi/kg/nädalas ja kehakaalul põhineva annusemõõduga ribaviriini (600...1400 mg) suu kaudu jagatuna kaheks annuseks).

Kui hemoglobiinisaldus seerumis vähenes jätkuvalt kuni $\leq 8,5$ g/dl, siis patsientide aneemia ravisse sekkuti täiendavate meetmetega, sealhulgas erütropoetiini kasutamisega või ribaviriini annuse vähendamisega.

Patsientidel, keda randomiseeriti saama vähendatud annuses ribaviriini ja keda randomiseeriti saama erütropoetiini, olid SVR-i määrad sarnased.

Tabel 11

Eelnevalt ravimata patsientidel aneemia ravis püsiva viroloogilise ravivastuse (SVR)* ja retsidiveerumise[†] määrad kasutades ribaviriini annuse vähendamist vs. erütropoetiini kasutamist

	Vähendatud annuses ribaviriini saama randomiseeritud uuritavad (N = 249)	Erütropoetiini saama randomiseeritud uuritavad (N = 251)
SVR [‡] , % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Retsidiveerumine, % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* FAS sisaldas kõiki aneemiliseks muutunud patsiente (ravi ajal hemoglobiinisaldus seerumis ligikaudu ≤ 10 g/dl) ja keda randomiseeriti saama erütropoetiini või vähendatud annuses ribaviriini (N = 500). Randomiseeritud uuritavate keskmine vanus oli 49 eluaastat. Uuritavate rassiline jaotus oli järgmine: 77% valgeid, 19% mustanahalisi ja 4% muud. Uuritavate sooline jaotus oli 37% mehi ja 63% naisi.

[†] Retsidiveerumise määraks loeti uuritavate osakaalu, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja EOF HCV-RNA oli tuvastatav, uuritavate hulgast, kellel EOT HCV-RNA oli tuvastamatu ja keele kohta olid olemas EOF-i andmed.

[‡] SVR määratleti tuvastamatu¹ plasma HCV-RNA tasemena 24. FW. Kui pärast 24. FW oli teisi HCV-RNA väärtusi, siis kasutati viimast väärtust pärast 24. FW. Kui sellise väärtus puudus 24. FW või pärast seda, siis kasutati 12. FW väärtust. SVR-i määrad põhimõtte "puudus = nurjunud" olid sarnased tabelis olevatega: 69,9% (174/249) vähendatud annuses ribaviriini saama randomiseeritud uuritavatel; 68,5% (172/251) erütropoetiini saama randomiseeritud uuritavatel.

77 patsiendil vähendati aneemia raviks ribaviriini annust ≥ 5 astet. Enamikul nendest patsientidest (n = 54) oli väikseim ribaviriini annus, mida saadi vähemalt 14 päeva, ≥ 600 mg/päevas. Piiratud arv patsiente (n = 12) said ribaviriini ≤ 200 mg/päevas vähemalt 14 päeva.

Aneemia tõttu lõpetas ravi 2% (5/249) vähendatud annuses ribaviriini saama randomiseeritud patsiente ja 2% (6/251) erütropoetiini saama randomiseeritud patsiente. Vereülekannet tehti 4%-le (10/249) vähendatud annuses ribaviriini saama randomiseeritud patsientidest ja 2%-le (5/251) erütropoetiini saama randomiseeritud patsientidest.

Erütropoetsi stimuleerivate ainete kasutamisest seostati suurenenud riskiga trombemboolilistele tüsistustele, sealhulgas kopsuemboolia, äge südamelihaseinfarkt, ajuinfarkt ja süvaveenitromboos.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peapainud kohustuse esitada Victrelisega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud kroonilise viirusliku C-hepatiidinäidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Do'se raviir imendub pärast suukaudset manustamist mediaanajaga T_{max} 2 tundi. Stabiilse seisundi AUC, C_{max} ja C_{min} suurenesid annuse suhtes proportsionaalselt väiksemas ulatuses ning individuaalne ekspositsioon oli 800 mg ja 1200 mg korral olulisel määral kattuv, viidates väiksemale imendumisele suurema annuse korral. Akumuleerumine on minimaalne ning farmakokineetiliselt stabiilne seisund saavutatakse kolm korda ööpäevas manustamisel ligikaudu 1 päeva pärast.

¹ Kliinilistes uuringutes mõõdeti HCV-RNA taset plasmas Roche COBAS Taqman analüüsiga tuvastamispääriiga 9,3 RÜ/ml ja kvantifikatsioonipiiriga 25 RÜ/ml.

Tervetel isikutel, kes said 800 mg kolm korda ööpäevas ainult kõnealust ravimit, oli botsepreviiri ekspositsioonile iseloomulik $AUC_{(0-24)}$ 6,147 ng/h/ml, C_{max} 1,913 ng/ml ja C_{min} 90 ng/ml. Tervetel isikutel ja CHC-infektsiooniga patsientidel olid farmakokineetilised tulemused sarnased.

Victrelise absoluutset biosaadavust ei ole uuritud.

Toidu mõju imendumisele suukaudsel manustamisel

Victrelist tuleb manustada koos toiduga. Toit tugevdas botsepreviiri ekspositsiooni kuni 60% annuse korral 800 mg kolm korda ööpäevas, kui seda manustati koos toiduga, võrreldes tühja kõhuga. Botsepreviiri biosaadavus ei sõltu toidu tüübist (näiteks kõrge või madala rasvasisaldusega) või sellest, kas seda manustatakse 5 minutit enne sööki, söögi ajal või vahetult pärast sööki.

Jaotumine

Botsepreviiri keskmine jaotusruumala (V_d/F) on ligikaudu 772 l stabiilses olekus. Inimese vereplasma valkudega seondumine on ligikaudu 75% pärast Victrelis 800 mg ühekordset annust. Botsepreviiri manustatakse ligikaudu võrdse kahe diastereomeeri seguna, mis plasmas kiiresti ja astalt kiiresti teisenevad. Stabiilses olekus on kahe diastereomeeri ekspositsiooni suhe ligikaudu 2:1 ja predominantne diastereomeer on farmakoloogiliselt aktiivne.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud on näidanud, et botsepreviir metaboliseerub eelkõige AKR-i vahendusel ketoonredutseeritud metaboliitideks, mis on CHC suhtes mitteaktiivsed. Pärast ühekordset 800 mg ^{14}C -botsepreviiri suukaudse annuse manustamist oli kõige suurema ringlusega metaboliidiks ketoonredutseeritud metaboliitide diastereomeerne segu, mille keskmine toime oli botsepreviiri omast ligikaudu 4 korda suurem. Botsepreviir teeb ühtlasi väheharva määral läbi oksüdeeruva metabolismi, mille vahendajaks on CYP3A4/5.

Eritumine

Botsepreviir elimineeritakse keskmise plasmas poolustusajaga ($t_{1/2}$) ligikaudu 3,4 tundi. Botsepreviiri keskmine üldine kehakliirens on ligikaudu 161 l/h. Pärast ühekordse 800 mg suukaudse ^{14}C -botsepreviiri annuse manustamist väljutati ligikaudu 79% ja 9% annusest vastavalt väljaheites ja uriinis, ligikaudu 8% ja 3% manustatud radiosüsinikust kõrvaldati aga botsepreviirina väljaheites ja uriinis. Andmed näitavad, et botsepreviir elimineeritakse eelkõige maksa kaudu.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Uuringu käigus ei mõõlmas erineva raskusastmega stabiilse kroonilise maksakahjustusega patsiente (kerge, mõõdukas ja raske), ei leitud farmakokineetilistes näitajates kliiniliselt märkimisväärseid erinevusi ning annuse muutmise ei ole vajalik. Täiendav teave Victrelise kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel vt lõik 4.4.

Neerukahjustus

Lõppstaadiumi neeruhaiguse patsientide ja tervete kontrollisikute vahel ei leitud farmakokineetilistes näitajates kliiniliselt märkimisväärseid erinevusi. Dialüüs ei eemalda botsepreviiri. Nende patsientide ning ükskõik millise raskusastmega neerupuudulikkusega patsientide korral ei ole annuse muutmise vajalik.

Sugu

Täiskasvanud patsientide hulgas ei ole III faasi uuringutes täheldatud sooga seotud farmakokineetilisi erinevusi.

Rass

Vitrelise populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et rass ei avaldanud toimele olulist mõju.

Vanus

Vitrelise populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanus ei avaldanud toimele olulist mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

In vitro koera Purkinje kiu uuringus pikendas botsepreviir madalamal stimulatsioonisagedusel aktsioonipotentsiaali kestust pöördsoolvalt sagedusest (*inverse frequency dependence*); kliiniline tähtsus on teadmata.

Korduvtoksilisuse uuringutes leiti, et botsepreviir põhjustab rottidel testikulaarset degeneratsiooni madalama süsteemse ekspositsiooni korral, kui ekspositsioon inimestel soovitatava terapeutilise annuse korral. Seda ei ole täheldatud hiirtel või ahvidel.

Botsepreviir ei olnud genotoksiline mitmetes *in vitro* või *in vivo* katsetes, sealhulgas rakke jaalse mutageensuse, inimeste perifeerse vere lümfotsüütide ja hiirte mikrotooma katsetes.

2 aastat kestnud kartsinogeensuse uuringutes ei täheldatud kartsinogeensust, kuid hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedus hiirtel suurenes; see ei olnud statistiliselt oluline ning esines süsteemse ekspositsiooni korral, mis oli 5,7 korda kõrgem kui ekspositsioon inimestel soovitatava terapeutilise annuse korral. Rottidel ei täheldatud kartsinoome või adenoomide. Hepatotsellulaarseid kasvajaid seostatakse ensüümide induktsiooniga ja seega ei ole see inimestel riskikohane.

Botsepreviir/ravimist saadud ained eritusid imetavate rottide piima. Botsepreviiri ekspositsioon inimeste imikutele on eeldatavalt alla 1% annusest.

Rottidel tekitab botsepreviir pöörduvaid toimeid fertiilsusele ja varasele loote arengule emastel rottidel ekspositsioonil, mis oli 1,2 korda kõrgem kui inimestel soovitatava terapeutilise annuse korral. Fertiilsuse vähenemist täheldati ka isastel rottidel, mis oli tõenäoliselt testikulaarse degeneratsiooni tagajärg (hiirtel või ahvidel ei ole täheldatud testikulaarset degeneratsiooni). Botsepreviiril puudus teratogeenne toime või mõju lootele ning rottidel kui jänestel annuste maternotoksiliste tasemetel korral.

Noortelt rottidelt saadud andmete järgi võib arvata, et botsepreviiri farmakokineetilised omadused võivad erineda täiskasvanud rottide omast, mis on tõenäoliselt tingitud mõnede metaboolsete protsesside ebaküpsusest. Andmeid laste kliinilise ekspositsiooni kohta ei ole (vt lõik 4.2).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

naatriumlaurüülsulfaat
mikrokristalne tselluloos
laktoosmonohüdraat
kroskarmelloosnaatrium
eelželatineeritud tärklis
magneesiumstearaat

Kapsli kate:

želatiin
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

punane raudoksiid (E172)

Punane trükivärv sisaldab järgmisi aineid:

šellak
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamine apteekri juures

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamine patsiendi juures

- Hoida külmkapis (2°C...8°C) kuni aegumiseni.

VÕI

- Hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30°C mitte üle 3 kuu kuni aegumiseni. Pärast seda perioodi tuleb ravim hävitada.

Hoida originaalblistris niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad polüklorotrifluoroetüleen/PVC/alumiiniumist blisterpakendid sisaldavad 4 kõvakapslit blistri süvendi kohta. Iga blistri süvend on kaunistatud lahtirebitava kaanega, paigutusega 3 blistri süvendit blistrilehe kohta ja pakitud.

Pakendi suurused: karp 84 kõvakapsliga ja multipakend, milles 336 kõvakapslit (4 karpi 84 kõvakapsliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimiparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimiparaadi või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18/07/2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18/02/2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VASTASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKtiivSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse piirangud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti loetelul;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et kõik Victrelise väljakirjutamisõigusega arstid saavad enne ravimi väljakirjutamise alustamist arstidele suunatud infopaketi, mis sisaldab järgmist:

- teabepakett arstidele,
- ravimi omaduste kokkuvõte (täielik),
- patsiendi infoleht.

Teabepakett peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Üksikasjalik informatsioon Victrelise kasutamise seostatavate hematoloogiliste häirete (nimelt aneemia) tekkeriski kohta, hõlmates faktilist kirjeldust hematoloogiliste häirete sageduse, tekkimise aja ning kaasuvate kliiniliste sümptomite kohta.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp "sinise kastiga"

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Victrelis 200 mg kõvakapslid
botsepreviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg botsepreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täiendava informatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend: 336 (4 pakki, igas 84) kõvakapslit
84 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)



Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Ärge suruge läbi õhusti.
Manustada söögijärgselt.
Manustada 3 korda ööpäevas: hommikul, lõuna ajal ja õhtul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitamine apteekri juures

Hoida külmkapis.

Säilitamine patsiendi juures

- Hoida külmkapis kuni aegumiseni.
- VÕI
- Hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30°C mitte üle 3 kuu kuni aegumiseni.
- Hoida originaalblisteris niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/704/001	336 kõvakapsli
EU/1/11/704/002	84 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VALJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

victrelis

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Sisekarp ilma "sinise kastita"

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Victrelis 200 mg kõvakapslid
botsepreviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg botsepreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi.
Täiendava informatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 kõvakapslit. Osa multipakendist, mida ei või müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)



Suukaudne.
Ärge suruge läbi blistri.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

- Hoida külmkapis kuni aegumiseni.
VÕI
- Hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30°C mitte üle 3 kuu kuni aegumiseni.
Hoida originaalblistris niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/704/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMIS TINGIMUSED**15. KASUTUSJUHE****16. TEAVE RAHALLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

victrelis

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Victrelis 200 mg kõvakapslid
botsepreviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



Ava siit

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Victrelis 200 mg kõvakapslid Botsepreviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Victrelis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Victrelise võtmist
3. Kuidas Victrelist võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Victrelist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Victrelis ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Victrelis

Victrelis sisaldab toimeainet botsepreviir, mis aitab võidelda C-hepatiidi nakkuse vastu peatades viiruse paljunemise. Victrelist tuleb alati kasutada koos kahe teise ravimiga. Need on alfapeginterferoon ja ribaviiriin. Victrelist ei tohi eraldi kasutada.

Milleks Victrelist kasutatakse

Kombinatsioonis alfapeginterferooni ja raviviriniiga kasutatakse Victrelist kroonilise C-hepatiidi viirusinfektsiooni (seda nimetatakse ka CHC infektsiooniks) ravimiseks täiskasvanutel. Victrelist võib kasutada täiskasvanutel, kes ei ole varem CHC infektsiooni ravi saanud või kes on kasutanud varem ravimeid, mida nimetatakse interferoonideks ja pegüleeritud interferoonideks.

Kuidas Victrelis toimib

Victrelis pärsib viiruse otsese replikatsiooni ja sel moel aitab vähendada C-hepatiidi viiruse hulka teie organismis.

2. Mida on vaja teada enne Victrelise võtmist

Ärge võtke Victrelist kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga, kui:

- olete botsepreviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- olete **rased**;
- teil esineb seisund, mida nimetatakse autoimmuunseks hepatiidiks;
- võtate bepridiili, pimosiidi, lurasidooni, suukaudset midasolaami, suukaudset triasolaami, simvastatiini, lovastatiini, alfososiini, silodosiini, tungaltera tüüpi ravimeid (nagu dihüdroergotamiinmesülaati, ergonoviini, ergotamiini või metüülergonoviini), lumefantriini, halofantriini, kvetiapiini või türosiini kinaasi inhibiitoreid.

Ärge võtke Victrelist, kui mõni ülaltoodud olukordadest kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Victrelise võtmist nõu arsti või apteekriga.

Meeldetuletus. Enne Victrelise võtmise alustamist lugege ka lõiku "Ärge kasutage" alfapeginterferooni ja ribaviriini pakendi infolehtedelt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne oma ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on kunagi olnud mõni vereprobleem nagu näiteks **aneemia** (kui teil on tervete punaste vereliblede puudus, mis transpordivad hapnikku teie kehas ringi);
- teil on kunagi olnud mõni vereprobleem nagu näiteks neutropeenia (teatud tüüpi valgevereliblede puudus). Neutropeenia mõjutab keha võimet nakkusi tagasi tõrjuda;
- teil on kunagi olnud mõni vereprobleem nagu näiteks pantsütopeenia (nii vereliistakute, vere puna- kui ka valgeliblede vähesus);
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida;
- teil on maksapuudulikkus;
- teil esineb mõni teine **maksaprobleem** lisaks C-hepatiidi nakkusele;
- teil on **HIV** (inimese immuunpuudulikkuse viirus) või kui teil on kunagi esinenud mõni muu immuunsüsteemiga seotud probleem;
- teile on siirdatud mõni elund;
- teil on C-hepatiit, kuid mõni teine genotüüp kui genotüüp 1;
- te olete patsient, kelle eelnev ravi CHC proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestus;
- teil on või on kellelgi teie perest ebaregulaarne südamerütm, eriti seisund, mida kutsutakse „QT-intervalli pikenemiseks“;
- teil on kaaliumi tase veres madal (hüpokaleemia).

Kui mõni ülaltoodud olukordadest kehtib teie kohta (või kui te ei ole selles kindel), pidage enne Victrelise võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Victrelise võtmise ajal kombinatsioonis ribaviriini ja alfapeginerterooniga on teatatud tõsistest allergilistest reaktsioonidest. Lisateavet vt palun lõigast „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Analüüsid

Arst laseb regulaarselt teie verd analüüsida. Neid vereanalüüse tehakse mitmel põhjusel:

- selleks, et arst teaks, kas teie ravi toimib;
- selleks, et arst saaks otsustada, kui kaua tuleb teid Victrelisega ravida
- selleks, et avastada kõrvaltoimeid.

Muud ravimid ja Victrelis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja loodusravimeid.

Eriti ärge võtke Victrelist, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- alfososiin ja silodosiin – kasutatakse suurenenud eesnäärme sümptomite raviks;
- bepridiil – kasutatakse südameprobleemide korral;
- pimozid või lurasidoon – kasutatakse vaimse tervisega seotud probleemide korral;
- suukaudne midasolaam või suukaudne triasolaam – rahusti, mida manustatakse suukaudu;
- statiinid – simvastatiin või lovastatiin;
- „ergaltera“ tüüpi ravimid, nagu näiteks dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin või metüülergonoviin – kasutatakse migreeni ja kobarpeavalude vastu;
- kvetiapiin – kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni raviks;
- lumefantriin ja halofantriin – malaariavastased ravimid;
- türosiini kinaasi inhibiitorid – kasutatakse vähivastaste ravimitena.

Ärge võtke Victrelist, kui te võtate mõnda ülaltoodud ravimitest. Kui te ei ole kindel, pidage enne Victrelise võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Palun teavitage oma arsti või apteekrit ka juhul, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:

- rasestumisvastaseid ravimeid – drospirenooni;

- CYP3A4 indutseerivaid ravimeid (nagu antibiootikume – rifampitsiini, ja antikonvulsante – karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini);
- arütmiavastaseid ravimeid – amiodarooni, kinidiini;
- mikroobidevastast ravimit – pentamidiini;
- mõningaid neuroleptikume;
- seenevastaseid ravimeid – ketokonasooli, itrakonasooli, posakonasooli, vorikonasooli;
- mittenukleosiidset HIV pöördtranskriptaasi inhibiitorit – efavirensi, etraviriini;
- HIV-i proteaasi inhibiitoreid – atasanaviiri, darunaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri;
- veenisiselt manustatavaid rahusteid – bensodiasepiine (näiteks alprasolaami, midasolaami, triasolaami);
- immunosuppressante – takroliimust, siroliimust, tsüklosporiini;
- valitud statiine – atorvastatiini või pravastatiini;
- metadooni;
- hormoonasendusravi – östrogeenil põhinevaid ravimeid;
- vererõhku alandavat ravimit – kaltsiumikanali blokaatoreid (näiteks amlodipiini, diltaseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, nisoldipiini, verapamiili);
- suurenenud eesnäärme sümptomite ravim kasutatavat ravimit – doksasosiini või tamsulosiini;
- varfariini ja teisi sarnaseid ravimeid, mida nimetatakse K-vitamiini antagonistideks ja kasutatakse vere vedeldamiseks. Võimalik, et teie arst peab tegema teie saadud mini vereanalüüse, et hinnata teie vere hüübimisvõimet.

Rasedus ja imetamine

Victrelise kasutamise tõttu koos ribaviriiniga tuleb rasedust vältida. Ribaviriin võib raskelt kahjustada sündimata last. Seega teie ja teie partner peate suguelus kasutamisele võtma **eriettevaatusabinõud** juhul, kui on mingitki võimalust rasestumiseks:

- kui te olete fertiilses eas **naine**, kes võtab ribaviriini: peab teie rasedustesti tulemus olema negatiivne enne ravi, iga kuu ravi ajal ja 4 kuul pärast ravi lõpetamist. Te peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ribaviriini võtmise ajal ja 4 kuul pärast ravi lõpetamist. Seda tuleb teie arstiga arutada;
- kui te olete **mees**, kes võtab ribaviriini: ärge olge vahekorras rasedaga, kui te ei kasuta **kondoomi**. See vähendab võimalust, et ribaviriin jääb naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, kuid on fertiilses eas, tuleb tal teha rasedustest iga kuu ravi ajal ja 7 kuul pärast ravi lõpetamist. Teie ja teie partner peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ribaviriini võtmise ajal ja 7 kuul pärast ravi lõpetamist. Seda tuleb teie arstiga arutada.

On võimalik, et botseptsiin eritub rinnapiima. Kui te imetate, siis teie arst annab teile nõu lõpetada imetamine või lõpetada ravi Victrelisega imetamise ajal.

Meeldetuletus. Enne Victrelise kasutamist lugege alfapeginterferooni ja ribaviriini pakendi infolehe lõiku „Rasedus ja imetamine“.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Victrelis ei mõjuta teie auto juhtimise või masinate ja tööriistade kasutamise võimet. Siiski Victrelise kombinatsioonravi koos alfapeginterferooni ja ribaviriiniga võib tekitada väsimust, nõrkust, pearinglust, vererõhu muutust, segasust või raskusi selgelt näha. Sellisel juhul ärge autot juhtige ega kasutage ükskõik milliseid tööriistu või masinaid.

Victrelis sisaldab laktoosi

Victrelis sisaldab laktoosi (üks suhkrutüüp). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid või ei suuda neid seedida (teil esineb teatud suhkrute talumatus), nagu näiteks laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni korral, siis pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Victrelist võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Victrelise soovitatav annus on 4 kapslit kolm korda ööpäevas (kokku 12 kapslit ööpäevas). Võtke kapsleid hommikul, lõuna ajal ja õhtul koos söögi või kerge einega. Kasutamine ilma toiduta võib tõsiselt ohustada teie ravi edukust.

Kuidas seda ravimit võtta

- Tõmmake pakendi tagaosa kapsli kättesaamiseks lahti – ärge suruge kapslit läbi blistri, sest kapsli surumine läbi pakendi võib kapsli katki teha.
- Võtke ravimit suukaudselt.
- Seda ravimit tuleb võtta söögi või kerge eine ajal.
- Victrelist võetakse alati kombinatsioonis alfapeginterferooni ja ribaviriiniga.
- Nende ravimite manustamise kestus sõltub teie ravivastusest ja ravikavast.

Meeldetuletus. Palun lugege enne Victrelise võtmise alustamist ka alfapeginterferooni ja ribaviriini infolehtede lõiku „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui te võtate Victrelist rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Victrelist rohkem kui ette nähtud, siis pöörduge kohe arsti poole või minge lähima haigla erakorralise vastuvõtu osakonda.

Kui te unustate Victrelist võtta

- Kui te unustate annuse võtta ja järgmise annuse manustamise ajani jääb üle 2 tunni, siis võtke vahele jäänud annus koos söögiga sisse. Seejärel jätkake kapslite võtmist tavalisel viisil.
- Siiski, kui järgmise annuse manustamise ajani jääb alla 2 tunni, jätke annus vahele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus järelejäetud korral võtmata.

Küsimuste esinemise korral pidage nõu arstiga.

Kui te lõpetate Victrelise võtmise

Ärge lõpetage Victrelise võtmist enne, kui arst nii ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga, sest teie ravi ei pruugi toimida.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõike ravimeid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad esineda alljärgnevad kõrvaltoimed:

Lõpetage Victrelise võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsisest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- hingamis- või neelamisraskused, vilistav hingamine, lööve, sügelus, näo, silmade, huulte, keele või kõri turse – need on allergilise reaktsiooni tunnused.

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Üldine: peavalu; külmavärinad, palavik; iiveldus; gripilaadsed sümptomid, pearinglus, energiapuudus; unetus; isutus, kehakaalulangus; õhupuudus.

Suu, nina või kurk: köha; suu kuivus; kummaline maitse.

Nahk ja juuksed: naha kuivus, sügelus, lööve; juuste väljalangemine või õhenemine.

Liigesed ja lihased: ebatavaline nõrkus; valusad, paistes liigesed; lihasevalu, mis ei tulene füüsilisest koormusest.

Magu ja soolestik: kõhulahtisus; iiveldus (oksendamise).

Vaimsed häired: ärevustunne; sügav kurbus- või kasutuse tunne (depressioon); ärritatud, pingul ja rahutu olek.

Veri: madal vere punaliblede arv (aneemia), punaliblede arvu langus – tunnuste hulka võib kuuluda väsimustunne, peavalu, õhupuudus kehalisel tegevusel; madal neutrofiilide arv (neutropeenia), valgeliblede vähesus – tunnuste hulka võib kuuluda tavalisest suurem infektsioonide arv – sealhulgas palavik, tugevad külmavärinad, kurguvalu või suuhaavandid.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Üldine: värisemine; minestus; hingamisraskused; janu; unehäired; tuikav peavalu; üldine halb enesetunne; pööratustunne.

Silmad või kõrvad: silmade kuivus; helin kõrvades; muutused nägemises.

Suu, nina või kurk: suuvalu, hambavalu; valu neelamisel; ninaverejooks, ninakinnisus; muutused lõhnatajus; valusad ja kõrgenenud piirkonnad suus; tugev janu koos suu või naha kuivusega; kilpnäärme, kaela või kõri paistetus; kilpnäärme alatalitus; haavandid või paistetus suus, põletustunne keelel; pinguloleku või kinnisuse tunne ninas, põskedes ja silma ees – mõnikord koos tuikava valu, palaviku või ninakinnisusega (sinusiit).

Nahk ja juuksed: külmavillid, naha kirvendus või tuimus; puute- või kimpimistaju nõrgenemine; nahalööve, laiguti esinev lööve, punane nahk; punane kõrgete nahaalöövete, mõnikord koos mädavillidega; kuum, hell ja punane nahk, mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega; suurenenud higistamine; nahahaigus paksude punaste nahalakkudega – tihti koos ketendusega.

Lihased ja liigesed: lihasespasm; väsimustunne, lihase nõrkus, liigutamatus; seljavalu, kaelavalu, jäsemevalu.

Magu ja soolestik: valu kõhus ning ülakõhus või selja- ja kõrvetustunne kõhus, maohäired; puhitustunne, rõhitud (rõhatatud).

Pärak: gaasid (kõhupuhitus); pärakuveenikomud (hemorroidid); raskused roojamisel (kõhukinnisus).

Kuseteed: urineerimiseks tavalisest sagedasem tualetti külastamine.

Seksuaalsus: sugutungi vähenemine; raskused eritise saavutamisel või hoidmisel.

Vaimsed häired: meeleolumuutused; erutustunne; mälu kaotus, keskendumisraskused.

Rindkere: hingamisraskused; ebamugavustunne rindkeres, rindkerevalu; raskustunne rindkeres koos hingamisraskuste või vilistava hingamisega.

Süda või vereringe: kiire või ebaregulaarne südamelöögisagedus; kõrge või madal vererõhk.

Veri: vereliistakute arvu langus – tunnuste hulka võib kuuluda tavalisest kergemini esinev veritsus või verevalumite teke; kõrge suhkru (glükoosi) sisaldus veres; kõrge triglütseriidide sisaldus veres; kõrge kolesterooli sisaldus veres; nii vereliistakute, vere puna- kui ka valgeliblede vähesus (pansütopenia); neutrofiilide arvu oluline vähenemine (agranulotsütoos).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Üldine: peepööratus, artriit; suurenenud kalduvus veritsusele; lümfisõlmede paistetus kaelal, kaenla all või kubemes; tugev põletav või torkav valu; kõrgenenud tundlikkus valguse, heli, kõige tavalise või maitstava suhtes; suhkurtõbi.

Silmad või kõrvad: sidekestapõletik; silmavalu; kurtus; paistetus laugude ümber; pisaraterohkus; vedeliku voolus kõrvast või silmast; ebanormaalne tunne silma ümbruses, punane täpp silmavalgel; silmade valge osa või naha kollaseks muutumine.

Suu, nina või kurk: hääle kähedus, kurgu või huulte kuivus; valusad või veritsevad igemed; tundlikud hambad või hambavalu; keele paistetus, värvi muutumine või haavandid; keelevillid; tugev valu neelamisel; rindkerevalu kopsude juures; rindkerevalu tugevnemine sügaval sisse hingamisel; kontrollimatu süljeeritus; kilpnäärme ületalitus.

Nahk ja juuksed: nahalööve; lahtine haavand; kuumatalumatus; nähtavalt punetav nägu; kahvatus; kollane nahk; lööve päikesevalguse tõttu; haavad ei parane normaalselt.

Jalad või käed: valu, tuimuse, kirvenduse või kipituse tunne; tromb veenis; käe või jala külmatunne; valulik liigete põletik, kõige sagedamini jalgades (podagra).

Magu ja soolestik: valu alakõhus; kõhunäärmepõletik.

Kuseteed: valu urineerimisel; põletustunne või raskused urineerimisel; vajadus urineerida mitmeid kordi öö jooksul.

Pärasool või päarak: päraaku sügelus; võimetus roojata või rooja värvi muutus; sagedasem sooletegevus; päraaku veritsemine.

Seksuaalsus: menstruaatsiooni puudumine; tugev või pikaajaline menstruaatsioon; emakaverejooks (näiteks pikaajaline > 7 päevane või rohke vereeritus ebaregulaarsete või tavalisest lühemate ajavahemike järel, veritsus menopausis olevatel naistel vähemalt 6 kuud kuni 1 aasta pärast kuupuhastuste lakkamist).

Vaimsed häired: viha; vaenulik hoiak või käitumine; ähvardav käitumine; probleemid ainetekuritarvitamisega, ebanormaalne käitumine; segasustunne; enesetapumõtted; äkiline intensiivne süüdistamiskartus; jälitustunne; raskused probleemide lahendamisel.

Lihased: luuvalu; lokaalne või ulatuslik valu.

Rindkere: kopsupõletik.

Süda või vereringe: ebanormaalne või kiire südame löögisagedus; südame nõrgast verevoolust tingitud südamehaigus.

Veri: madal kaaliumisisaldus veres; kõrge kaltsiumisisaldus veres.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Üldine: raskused hingamisel ja neelamisel; kilpnäärmekasvaja; infektsioon veres; põistetus või tükkide teke kehaorganites; haigus, mis viib lihaste halvatuseni; ajuhaigus; tunnuste hulka võib kuuluda peavalu ja palavik, kehaosa halvatus, kange kael või valgusundlikkus.

Silmad või kõrvad: kõrvavalu.

Nahk ja juuksed: naha punetus; bakteriaalne nahainfektsioon.

Magu ja soolestik: seedimisprobleemid; vere oksendamine; oksendamine, kõhulahtisus ja tugev parema ülemise nurga kõhuvalu (alakõhus).

Seksuaalsus: sperma hulga vähenemine.

Vaimsed häired: meeleolumuutused; tunne, et elu variseb kokku; ebareaalsete asjade (hallutsinatsioonide) nägemine, tundmine või kuulmine; enesetapumõtted (suitsiidsus), enesetapukatse; suur õnnetunne (maania), millele järgneb sügav kurbuse või kasutuse tunne.

Rindkere: hingamisraskused lamades; raske kopsuinfektsioon nagu näiteks kopsupõletik; terav rindkerevalu, mis hingamisel süveneb; valu rinnaku taga, mis võib levida kaela ja õlgadesse.

Süda või vereringe: südamerabandus; hingamise peiskumine; tromb käes või jalas; aju osade verevarustuse vähenemine (näiteks peapõrjus, topeltnägemine või nõrkustunne keha mõlemal poolel).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Nahk ja juuksed: raskekujuline lööve, millega võib kaasneda palavik, väsimus, näo või lümfisõlmede turse; eosinofiilide (teatud tüüpi vere valgeliblede) arvu suurenemine, mõjud maksale, neerudele või kopsule (reaktsioon nimega DRESS); raske nahareaktsioon, sealhulgas villid nahal või naha ketendus (reaktsioon, mida nimetatakse Stevensi-Johnsoni sündroomiks).

Neerud: neerukahjustus (tavaliselt pöördub pärast ravi lõpetamist).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku** teavitusüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

3. Kuidas Victrelist säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistrifooliumil pärast tähist „Kõlblik kuni:“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab sellele kuu viimasele päevale.

Säilitamine apteekri juures

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamine patsiendi juures

- Hoida külmkapis (2°C...8°C) kuni aegumiseni.

VÕI

- Hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30°C mitte üle 3 kuu kuni aegumiseni. Pärast seda perioodi tuleb ravim hävitada.

Hoida originaalblisteris niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Victrelis sisaldab

- Toimeaine on botsepreviir. Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg botsepreviiri.
- Teised koostisosad on naatriumlaurüülsulfaat, mikrokristalne tselluloos, laktoosmonohüdraat, kroskarmelloosnaatrium, eelželatineeritud tärklis, magneesiumstearaat, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), želatiin ja šellak.

Kuidas Victrelis välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapslitel on kollakaspruun ülaosa punase „MSD” logoga ja valkjasa alaosaga punase koodiga „314”.

Lahtirebitava kattega blisterpakend sisaldab 12 kõvakapslit (3x4 kapsli ja blisterriba).

Pakendi suurused: karp 84 kõvakapsliga ja multipakend, milles 336 kõvakapslit (4 karpi 84 kõvakapsliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κυπρος

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.

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
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 44 5700
clis@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud