

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Victrelis 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg boceprevira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 56 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsula ima žućkasto-smeđu neprozirnu kapicu s logotipom "MSD" otisnutim crvenom tintom i bjelkasto neprozirno tijelo s oznakom "314" otisnutom crvenom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Victrelis je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (CHC) genotipa 1 u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u odraslim bolesnika s kompenziranom bolešću jetre koji prethodno nisu bili liječeni ili nisu odgovorili na prethodnu terapiju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Victrelis treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Victrelis se mora primjenjivati u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom. Prije započinjanja liječenja lijekom Victrelis moraju se pročitati Sažeci opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin (PR).

Preporučena doza lijeka Victrelis je 800 mg peroralno triput na dan, s hranom (uz obrok ili lagani međuobrok). Najviša dnevna doza lijeka Victrelis iznosi 2400 mg. Primjena bez hrane mogla bi rezultirati neto gubitkom djelotvornosti zbog suboptimalne izloženosti.

Bolesnici bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni ili koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju

Slijedeće preporuke za doziranje se za neke podskupine razlikuju u odnosu na doze ispitivane u ispitivanjima faze III (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1

Trajanje terapije prema smjernicama "Liječenje prema odgovoru" (engl. *Response-Guided Therapy, RGT*) u bolesnika bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni ili nisu odgovorili na prethodnu terapiju interferonom i ribavirinom

	PROCJENA* (razina HCV-RNK [†])		POSTUPAK
	U 8. tjednu liječenja	U 24. tjednu liječenja	
Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni	nije mjerljiva	nije mjerljiva	<p>Trajanje liječenja = 28 tjedana</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim 2. Nastavite sa sva tri lijeka (peginterferon alfa i ribavirin [PR] + Victrelis) i završite tijekom 28. tjedna liječenja (TL 28).
	mjerljiva	nije mjerljiva	<p>Trajanje liječenja = 48 tjedana[‡]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim 2. Nastavite sa sva tri lijeka (PR + Victrelis) i završite tijekom TL 36; a zatim 3. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin i završite tijekom TL 48.
Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju	nije mjerljiva	nije mjerljiva	<p>Trajanje liječenja = 48 tjedana</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim 2. Nastavite sa sva tri lijeka (PR + Victrelis) i završite tijekom TL 36; a zatim 3. Primijenite peginterferon alfa i ribavirin i završite tijekom TL 48.
	mjerljiva	nije mjerljiva	

* **Pravila za prekid liječenja**
Ako bolesnik ima nalaživo nukleinske kiseline virusa hepatitisa C (HCV-RNK) veći ili jednak 1000 IU/ml u TL 8; tada prekinite trojnu terapiju.
Ako bolesnik ima nalaživo HCV-RNK veći ili jednak 100 IU/ml u TL 12; tada prekinite trojnu terapiju.
Ako bolesnik ima potvrđenu mjerljivu HCV-RNK u TL 24; tada prekinite trojnu terapiju.

[†] U kliničkim ispitivanjima, HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman 2.0, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

[‡] Ovaj režim liječenja ispitan je samo u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju, a koji su imali kasni odgovor (vidjeti dio 5.1).

Svi bolesnici s cirozom i bolesnici bez odgovora na liječenje

- Preporučeno trajanje liječenja je 48 tjedana: 4 tjedna dvojne terapije peginterferon alfa + ribavirin + 44 tjedna trojne terapije peginterferon alfa + ribavirin + Victrelis. (Pravilo za prekid liječenja navedeno u Tablici 1 vrijedi za sve bolesnike).
 - o Trojna terapija nakon prva 4 tjedna dvojne terapije ne smije trajati kraće od 32 tjedna. Obzirom na povećan rizik od nuspojava s lijekom Victrelis (osobito anemije), u slučaju da bolesnik ne podnosi liječenje, može se razmotriti da se u posljednjih 12 tjedana liječenja primjenjuje dvojna umjesto trojne terapije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Za dodatne informacije o primjeni lijeka Victrelis u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre, vidjeti dio 4.4.

Bolesnici sa slabim odgovorom na interferon

U bolesnika sa slabim odgovorom na interferon (definiranim kao smanjenje HCV-RNK od < 1 -log₁₀ u 4. tjednu liječenja) primjenu trojne terapije treba razmotriti za svaki pojedinačni slučaj, obzirom da je vjerojatnost postizanja trajnog virološkog odgovora (engl. *Sustained Virologic Response* (SVR)) uz trojnu terapiju niža u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu, a do sljedeće je doze ostalo manje od 2 sata, propuštenu dozu treba preskočiti.

Ako bolesnik propusti dozu, a do sljedeće je doze ostalo 2 sata ili više, bolesnik treba uzeti propuštenu dozu s hranom i nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Sniženje doze

Ne preporučuje se sniženje doze lijeka Victrelis.

Ako bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu koja može biti povezana s peginterferonom alfa i/ili ribavirinom, treba smanjiti dozu peginterferona alfa i/ili ribavirina. Pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin za dodatne informacije o tome na koji način sniziti dozu i/ili prekinuti primjenu peginterferona alfa i/ili ribavirina. Victrelis se ne smije primijeniti bez peginterferona alfa i ribavirina.

Pravila za prekid liječenja

Prekid liječenja preporučuje se svim bolesnicima koji: 1.) u 8. tjednu liječenja imaju razine HCV-RNK veće ili jednake vrijednosti od 1000 IU po ml, ili 2.) u 12. tjednu liječenja imaju razine HCV-RNK veće ili jednake vrijednosti od 100 IU po ml, ili 3.) u 24. tjednu liječenja imaju potvrđene i mjerljive razine HCV-RNK.

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanja s boceprevirom nije bio uključen dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina i starijih da bi se moglo odrediti reagiraju li oni na liječenje drugačije od mlađih ispitanika. Ostalo kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru na liječenje između starijih i mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Victrelis u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Victrelis u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Boceprevir nije ispitivan u bolesnika s dekompenziranom cirozom (vidjeti dio 5.2). Za dodatne informacije o primjeni lijeka Victrelis u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre, vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Victrelis u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Da bi se izvadila tvrda kapsula, treba odlijepiti foliju s blistera. Victrelis se mora uzimati peroralno, s hranom (uz obrok ili lagani međuobrok).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- U bolesnika s autoimunim hepatitisom.
- Ako se istodobno primjenjuju lijekovi čiji se klirens velikim dijelom odvija putem CYT P4A4/5-1 kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim nuspojavama poput peroralno primijenjenog midazolama i triazolama, bepridila, pamoziola, lurasidona, lumefantrina, halofantrina, inhibitora tirozin kinaze, simvastatina i lovastatina, kvetiapina, alfuzozina, silodozina i derivata ergota (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (vidjeti dio 4.5).
- U trudnoći (vidjeti dio 4.6).

Pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin za dodatne informacije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anemija

Kod liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom nastup anemije prijavljen je do 4. tjedna liječenja. Dodavanje boceprevira peginterferonu alfa i ribavirinu povezano je s dodatnim sniženjem koncentracije hemoglobina od približno 1 g/dl do 8. tjedna liječenja u usporedbi sa standardnim liječenjem (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima u kojima se uspoređivala kombinacija lijeka Victrelis, peginterferona alfa-2b i ribavirina s primjenom samo peginterferona alfa-2b i ribavirina, median vremena od početka terapije do pada vrijednosti hemoglobina na manje od 10 g/dl bio je podjednak (71 dan uz raspon od 15-337 dana, odnosno 71 dan uz raspon od 8-337 dana). Treba napraviti kompletnu krvnu sliku (uz diferencijalnu bijelu krvnu sliku) prije početka liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a potrebno je i pažljivo praćenje u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi. Ako je koncentracija hemoglobina < 10 g/dl (ili < 6,2 mmol/l), možda će biti potrebno liječiti anemiju (vidjeti dio 4.8).

Snižavanje doze ribavirina je strategija kojoj se daje prednost u liječenju anemije koja se javlja pri liječenju (vidjeti dio 5.1). Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za podatke o snižavanju doze i/ili prekidu terapije ribavirinom. Ako je nužno trajno obustaviti liječenje ribavirinom, tada se također može prekinuti primjena peginterferona alfa i lijeka Victrelis.

U ispitivanju u kojem se uspoređivalo sniženje doze ribavirina u odnosu na primjenu lijekova koji stimuliraju eritropoezu za liječenje anemije koja se javlja pri liječenju, primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu bila je povezana s povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 5.1).

Neutropenija

Dodavanje boceprevira peginterferonu alfa-2b i ribavirinu dovelo je do povećane incidencije neutropenije i neutropenije stupnja 3-4, u usporedbi s liječenjem samo peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (vidjeti dio 4.8).

Učestalost teških ili po život opasnih infekcija veća je u skupinama koje su primale boceprevir nego u kontrolnoj skupini. Treba napraviti kompletnu krvnu sliku (uz diferencijalnu bijelu krvnu sliku) prije

početka liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a potrebno je i pažljivo praćenje u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi. Smanjenje broja neutrofila može zahtijevati smanjenje doze peginterferona alfa ili prekid liječenja. Ako je nužno trajno obustaviti liječenje peginterferonom alfa, tada se također mora prekinuti primjena ribavirina i lijeka Victrelis. Preporučuje se odmah procijeniti infekciju i započeti s liječenjem.

Kombinacija s peginterferonom alfa-2a u usporedbi s alfa-2b:

U usporedbi s primjenom boceprevira u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, kombinacija boceprevira s peginterferonom alfa-2a i ribavirinom povezana je s većom stopom neutropenije (uključujući neutropeniju stupnja 4) i većom stopom infekcija.

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa.

Pancitopenija

U bolesnika koji su primali Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom prijavljeni su slučajevi pancitopenije. Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku (uz diferencijalnu bijelu krvnu sliku) prije početka liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a potrebno je i pažljivo praćenje u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi.

Preosjetljivost

Tijekom kombinirane terapije lijekom Victrelis, peginterferonom alfa i ribavirinom primijećene su ozbiljne, akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem). Ako se pojave takve reakcije, treba prekinuti kombiniranu terapiju i odmah uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnici s uznapređovalom bolešću jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Victrelis, u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, nisu ispitivane u bolesnika s dekompenziranom cirozom.

Molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa za kontraindikaciju u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre.

Hipoalbuminemija i nizak broj trombocita, kao i teške infekcije prepoznati su kao prediktivni faktori teških komplikacija jetrene bolesti.

Primjena lijeka Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom ne preporučuje se u bolesnika koji na početku liječenja imaju broj trombocita $< 100\,000/\text{mm}^3$ i/ili vrijednost albumina u serumu $< 35\text{ g/l}$ ili znakove koagulopatije (INR (engl. *International Normalized Ratio*) $> 1,7$). Ako se terapija uvede, neophodan je vrlo poman nadzor kako bi se uočili eventualni znakovi infekcija ili pogoršanja jetrene funkcije.

Lijekovi koji sadrže drospirenon

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju lijekove koji sadrže drospirenon i imaju tegobe zbog kojih postoji predispozicija za razvoj hiperkalijemije kao i u bolesnika koji uzimaju diuretike koji štete kalij. Treba razmotriti primjenu nekog drugog kontraceptiva (vidjeti dio 4.5).

Monoterapija inhibitorom HCV proteaze

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja, Victrelis se ne smije primjenjivati samostalno zbog velike vjerojatnosti povećane rezistencije bez kombinacije s drugim lijekovima protiv HCV-a (vidjeti dio 5.1).

Nije poznato koji će učinak terapija lijekom Victrelis imati na djelovanje naknadno primijenjenih inhibitora HCV proteaze, uključujući i ponovno liječenje lijekom Victrelis.

Laboratorijske pretrage

Molimo pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin za preporuke o laboratorijskim pretragama na početku, tijekom i nakon liječenja, uključujući hematološke i biokemijske pretrage (uključujući testove jetrene funkcije) te testiranje na trudnoću.

Razine HCV-RNK potrebno je kontrolirati u 8., 12. i 24. tjednu liječenja, a u drugim vremenskim točkama prema kliničkoj potrebi.

Kompletnu krvnu sliku (s diferencijalnom krvnom slikom leukocita) potrebno je odrediti prije liječenja te u 2., 4., 8. i 12. tjednu liječenja, a pomno je nadzirati u drugim vremenskim točkama, prema kliničkoj potrebi.

Primjena u bolesnika s istodobnom HIV infekcijom

Boceprevir u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom procijenjen je u ukupno 98 bolesnika (64 ih je primalo boceprevir) koji su istodobno bili zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV) i HCV-om genotipa 1 i koji prethodno nisu bili liječeni zbog kronične HCV infekcije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Za podatke o interakcijama s antiretrovirusnim lijekovima vidjeti dio 4.5.

Primjena u bolesnika s istodobnom HBV infekcijom

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i HCV-om.

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, koji nisu primijenjeni u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom, zabilježeni su slučajevi reaktivacije HBV-a, neki od njih sa smrtnim ishodom. Neki slučajevi su prijavljeni u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B i C liječenih interferonom (za više informacija o reaktivaciji HBV-a u bolesnika istodobno zaraženih HBV-om i HCV-om liječenih interferonom, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa). Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Primjena u bolesnika s transplantiranim organom

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u primatelja presatka jetre ili nekog drugog organa (vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika s HCV infekcijom drugog genotipa osim genotipa 1

Nisu utrađene sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C drugog genotipa osim genotipa 1.

Primjena u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju nekim inhibitorom HCV proteaze

Nisu ispitivane sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Victrelis primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju lijekom Victrelis ili drugim inhibitorom HCV proteaze.

Snažni induktori CYP3A4

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Victrelis sa snažnim induktorima CYP3A4 (rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom) (vidjeti dio 4.5).

Antagonisti alfa-1 adrenoreceptora

Istodobna primjena lijeka Victrelis s alfuzozinom i silodozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka Victrelis s doksazozinom i tamsulozinom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Proaritmijski učinci:

Dostupni podaci (vidjeti dio 5.3) upućuju na oprez u bolesnika s rizikom od produljenja QT-interval (urođeni dugi QT, hipokalijemija).

Primjena u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima

Victrelis sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Victrelis je snažan inhibitor CYP3A4/5. Može se povećati izloženost lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A4/5 kad se primjenjuju zajedno s lijekom Victrelis, što može pojačati ili produljiti njihovo terapijsko djelovanje i nuspojave (vidjeti Tablicu 2). Victrelis ne inhibira niti inducira druge enzime citokroma CYP450.

Pokazalo se da je boceprevir *in vitro* supstrat za p-glikoprotein (P-gp) i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Inhibitori tih transportnih proteina potencijalno mogu povisiti koncentraciju boceprevira; nisu poznate kliničke implikacije tih interakcija. Kliničko ispitivanje interakcija lijekova s digoksinom pokazalo je da je boceprevir blag inhibitor P-gp-a *in vivo* te da povećava izloženost digoksinu za 19%. Treba očekivati povećanje plazmatskih koncentracija supstrata za efluksni transporter P-gp, poput digoksina ili dabigatrana (vidjeti Tablicu 2).

Victrelis se dijelom metabolizira putem CYP3A4/5. Primjena lijeka Victrelis istodobno s lijekovima koji induciraju ili inhibiraju CYP3A4/5 može povećati, odnosno smanjiti izloženost lijeku Victrelis (vidjeti dio 4.4). Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom kontraindiciran je ako se istodobno primjenjuju lijekovi čiji se klirens velikim dijelom odvija putem CYP3A4/5 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim nuspojavama - kao što su peroralno primijeni midazolam i triazolam, bepridil, pimoqid, lurasidon, lumefantrin, halofantrin, inhibitori tirozin kinaze, simvastatin, lovastatin, kvetiapin, alfuzozin, silodozin i derivati ergota (dihidroergoamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin) (vidjeti dio 4.3).

Boceprevir se prvenstveno metabolizira pomoću aldoketoreduktaze (AKR). U ispitivanjima interakcija lijekova provedenima s inhibitorima AKR-a diflunisalom i ibuprofenom, izloženost bocepreviru nije se povećala do klinički značajne razine. Victrelis se može primjenjivati zajedno s AKR inhibitorima.

Istodobna primjena lijeka Victrelis s rifampicinom ili antikonvulzivima (kao što su fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin) može značajno smanjiti izloženost bocepreviru u plazmi. Podaci nisu dostupni te se ne preporučuje kombinacija boceprevira s tim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena lijeka Victrelis s doksazozinom i tamsulozinom može povećati koncentracije tih lijekova u plazmi. Kombinacija boceprevira s tim lijekovima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez kod primjene lijekova koji produljuju QT-interval, kao što su amiodaron, kinidin, metadon, pentamidin i neki neuroleptici

Budući da tijekom liječenja lijekom Victrelis može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K.

U Tablici 2 navedene su preporuke za doziranje s obzirom na interakcije s lijekom Victrelis. Te se preporuke temelje ili na ispitivanjima interakcija između lijekova (označeno znakom *) ili na predviđenim interakcijama zbog očekivane veličine interakcije i mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava ili gubitka djelotvornosti.

Postotak promjene i strelice (\uparrow = povećanje, \downarrow = smanjenje, \leftrightarrow = nema promjene) pokazuju opseg i smjer promjene procijenjene srednje vrijednosti omjera za svaki farmakokinetički parametar.

Tablica 2
Podaci o farmakokinetičkim interakcijama

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
ANALGETICI		
<i>Opioidni analgetici/ovisnost o opioidima</i>		
Buprenorfin/nalokson* (buprenorfin/nalokson 8/2 – 24/6 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	buprenorfin AUC \uparrow 19% buprenorfin C_{max} \uparrow 18% buprenorfin C_{min} \uparrow 31% nalokson AUC \uparrow 33% nalokson C_{max} \uparrow 9% (inhibicija CYP3A4)	Nije preporučuje se prilagođavati dozu buprenorfina/naloksona niti lijeka Victrelis. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova opioidne toksičnosti povezane s buprenorfinom.
Metadon* (metadon 20-150 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	<i>R</i> -metadon AUC \downarrow 15% <i>R</i> -metadon C_{max} \downarrow 10% <i>R</i> -metadon C_{min} \downarrow 19% <i>S</i> -metadon AUC \downarrow 22% <i>S</i> -metadon C_{max} \downarrow 17% <i>S</i> -metadon C_{min} \downarrow 26%	Pojedinim bolesnicima može biti potrebna dodatna titracija doze metadona kada se Victrelis uvodi ili prekida, kako bi se osigurao klinički učinak metadona.
ANTIARITMICI		
Digoksin* (digoksin pojedinačna doza od 0,25 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)	digoksin AUC \uparrow 19% digoksin C_{max} \uparrow 18% (učinak na transport P-gp-a u crijevima)	Ne preporučuje se prilagođavati dozu digoksina niti lijeka Victrelis. Bolesnike koji primaju digoksin treba nadzirati na odgovarajući način.
ANTI-DEPRESIVI		
Escitalopram* (escitalopram pojedinačna doza od 10 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC \downarrow 9% boceprevir C_{max} \uparrow 2% escitalopram AUC \downarrow 21% escitalopram C_{max} \downarrow 19%	Kod istodobne primjene s lijekom Victrelis, izloženost escitalopramu bila je blago smanjena. Nije predviđeno prilagođavanje doze escitaloprama, ali možda će biti potrebno prilagoditi doze na temelju kliničkog učinka.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>ANTIINFJEKTIVI</i>		
Antimikotici		
Ketokonazol* (ketokonazol 400 mg dvaput na dan + Victrelis pojedinačna doza od 400 mg) itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A (inhibicija CYP3A i/ili inhibicija P-gp-a) nije ispitivano	Potreban je oprez kad se boceprevir kombinira s ketokonazolom ili azolnim antimikoticima (itrafonazolom, posakonazolom, vorikonazolom).
Antiretrovirusni lijekovi		
<i>Nukleozidni inhibitor HIV reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Tenofovir* (tenofovir 300 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↑ 8%** boceprevir C _{max} ↑ 5% boceprevir C _{min} ↑ 8% tenofovir AUC ↑ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32%	Nije posebno prilagođavati dozu lijeka Victrelis niti tenofovira.
<i>Nenukleozidni inhibitori HIV reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
Efavirenz* (efavirenz 600 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 19%** boceprevir C _{max} ↓ 8% boceprevir C _{min} ↓ 41% efavirenz AUC ↑ 20% efavirenz C _{max} ↑ 11% (indukcija CYP3A – učinak na boceprevir)	Najniže koncentracije lijeka Victrelis u plazmi snižene su kad se primjenjuje istodobno s efavirenzom. Klinički ishodi tog opaženog sniženja najniže koncentracije lijeka Victrelis nisu izravno ispitivani.
Etravirin* (etravirin 200 mg svakih 12 sati + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↑ 10% boceprevir C _{max} ↑ 10% boceprevir C _{min} ↓ 12% etravirin AUC ↓ 23% etravirin C _{max} ↓ 24% etravirin C _{min} ↓ 29%	Nije izravno ispitan klinički značaj smanjenja farmakokinetičkih parametara etravirina i C _{min} boceprevira u uvjetima kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-a koji također utječu na farmakokinetiku etravirina i/ili boceprevira. Preporučuje se pojačan klinički i laboratorijski nadzor radi praćenja supresije HIV-a i HVC-a.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
Rilpivirin* (rilpivirin 25 mg svaka 24 sata + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 6%** boceprevir C _{max} ↓ 2% boceprevir C _{8h} ↑ 4% rilpivirin AUC ↑ 39% rilpivirin C _{max} ↑ 15% rilpivirin C _{min} ↑ 51% (inhibicija CYP3A – učinak na rilpivirin)	Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka Victrelis niti rilpivirina.
<i>Inhibitor HIV proteaze (IP)</i>		
Atazanavir/ritonavir* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↓ 7% boceprevir C _{min} ↓ 18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C _{max} ↓ 25% atazanavir C _{min} ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C _{max} ↓ 27% ritonavir C _{min} ↓ 45%	Istodobna primjena atazanavira/ritonavira s boceprevirom izazvala je smanjenu učinkovitost atazanavira, što može biti povezano sa slabijom djelotvornošću i gubitkom kontrole nad HIV-om. Istodobna primjena ovih lijekova može se razmotriti u pojedinačnim slučajevima ako se smatra neophodnom, i to u bolesnika koji imaju smanjeno virusno opterećenje HIV-om i zaraženi su sojem HIV-a koji bez ikakve sumnje nije rezistentan na režim liječenja HIV-a. Potreban je pojačan klinički i laboratorijski nadzor radi praćenja supresije HIV-a.
Darunavir/ritonavir* (darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvaput na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C _{max} ↓ 25% boceprevir C _{min} ↓ 35% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C _{max} ↓ 36% darunavir C _{min} ↓ 59% ritonavir AUC ↓ 27% ritonavir C _{max} ↓ 13% ritonavir C _{min} ↓ 45%	Ne preporučuje se istodobna primjena darunavira/ritonavira s lijekom Victrelis.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
Lopinavir/ritonavir* (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvaput na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 45% boceprevir C _{max} ↓ 50% boceprevir C _{min} ↓ 57% lopinavir AUC ↓ 34% lopinavir C _{max} ↓ 30% lopinavir C _{min} ↓ 43% ritonavir AUC ↓ 22% ritonavir C _{max} ↓ 12% ritonavir C _{min} ↓ 42%	Ne preporučuje se istodobna primjena lopinavira/ritonavira s lijekom Victrelis.
Ritonavir* (ritonavir 100 mg na dan + Victrelis 400 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↑ 4% (inhibicija CYP3A)	Kada se boceprevir primjenjuje samo s ritonavirima, koncentracije boceprevira se smanjuju.
<i>Inhibitor integraze</i>		
Raltegravir* (raltegravir pojedinačna doza od 400 mg + Victrelis 800 mg triput na dan) (raltegravir 400 mg svakih 12 sati + Victrelis 800 mg triput na dan)	raltegravir AUC ↑ 4%*** raltegravir C _{max} ↑ 11% raltegravir C _{12h} ↓ 25% boceprevir AUC ↓ 2% boceprevir C _{max} ↓ 1% boceprevir C _{8h} ↓ 26%	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Victrelis niti raltegravira. Međutim, budući da klinička značajnost smanjenja C _{8h} boceprevira nije utvrđena, preporučuje se pojačan klinički i laboratorijski nadzor radi praćenja supresije HCV-a.
<i>Antagonisti CCR5 receptora</i>		
Maravirok* (maravirok 150 mg dvaput na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	maravirok AUC _{12h} ↑ 202% maravirok C _{max} ↑ 233% maravirok C _{12h} ↑ 178% (CYP3A inhibicija – utjecaj na maravirok)	Nije vjerojatno da će istodobna primjena maraviroka utjecati na koncentracije boceprevira (na temelju puta eliminacije boceprevira). Maravirok 150 mg dvaput na dan kada se primjenjuje istodobno s boceprevirom.
<i>ANTIPILOTICI</i>		
Kvetiapin	Nije ispitano (CYP3A inhibicija – utjecaj na kvetiapin)	Istodobna primjena lijeka Victrelis i kvetiapina može povisiti koncentracije kvetiapina u plazmi što može dovesti do toksičnosti povezane s kvetiapienom, uključujući komu. Istodobna primjena kvetiapina s lijekom Victrelis je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Blokatori kalcijevih kanala kao što su amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil	nije ispitivano (inhibicija CYP3A)	Koncentracije blokatora kalcijevih kanala u plazmi mogu se povisiti kad se primjenjuju s lijekom Victrelis. Neophodan je oprez i preporučuje se klinički nadzor bolesnika.
KORTIKOSTEROIDI		
Prednizon* (prednizon pojedinačna doza od 40 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)	prednizon AUC ↑ 22% prednizon C _{max} ↓ 1% prednizolon AUC ↑ 37% prednizolon C _{max} ↑ 16%	Nije potrebno prilagodavati dozu pri istodobnoj primjeni s lijekom Victrelis. Bolesnike koji primaju prednizon i Victrelis treba nadzirati na odgovarajući način.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin* (atorvastatin pojedinačna doza od 40 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C _{max} ↑ 4% atorvastatin AUC ↑ 130% atorvastatin C _{max} ↑ 166% (inhibicija CYP3A i OATPB1)	Izloženost atorvastatinu povećala se kada se primjenjivao istodobno s lijekom Victrelis. Kada je istodobna primjena neophodna, treba razmotriti započinjanje liječenja najnižom mogućom dozom atorvastatina i zatim je titrirati do željenog kliničkog učinka, uz praćenje sigurnosti primjene. Pritom se ne smije premašiti dnevna doza od 20 mg. U bolesnika koji trenutno uzimaju atorvastatin, doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg pri istodobnoj primjeni s lijekom Victrelis.
Pravastatin* (pravastatin pojedinačna doza od 40 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 6% boceprevir C _{max} ↓ 7% pravastatin AUC ↑ 63% pravastatin C _{max} ↑ 49% (inhibicija OATPB1)	Istodobna primjena pravastatina i lijeka Victrelis povećala je izloženost pravastatinu. Kod istodobne primjene s lijekom Victrelis, liječenje pravastatinom može se započeti preporučenom dozom. Neophodan je poman klinički nadzor.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>IMUNOSUPRESIVI</i>		
<p>Ciklosporin* (ciklosporin pojedinačna doza od 100 mg + Victrelis pojedinačna doza od 800 mg)</p> <p>(ciklosporin pojedinačna doza od 100 mg + Victrelis 800 mg triput na dan u višestrukim dozama)</p>	<p>boceprevir AUC ↑ 16% boceprevir C_{max} ↑ 8%</p> <p>ciklosporin AUC ↑ 168% ciklosporin C_{max} ↑ 101%</p> <p>(inhibicija CYP3A – učinak na ciklosporin)</p>	<p>Kod istodobne primjene s lijekom Victrelis mora se predvidjeti prilagođavanje doze ciklosporina, pri čemu se treba rukovoditi pažljivim praćenjem koncentracija ciklosporina u krvi i čestim procjenama funkcije bubrega te nuspojava povezanih s primjenom ciklosporina.</p>
<p>Takrolimus* (takrolimus pojedinačna doza od 0,5 mg + Victrelis pojedinačna doza od 800 mg)</p> <p>(takrolimus pojedinačna doza od 0,5 mg + Victrelis 800 mg triput na dan u višestrukim dozama)</p>	<p>boceprevir AUC ↔ boceprevir C_{max} ↓ 3%</p> <p>takrolimus AUC ↑ 1610% takrolimus C_{max} ↑ 890%</p> <p>(inhibicija CYP3A – učinak na takrolimus)</p>	<p>Istodobna primjena lijeka Victrelis i takrolimusa iziskuje značajno smanjenje doze i produljenje intervala doziranja takrolimusa, uz pažljivo praćenje koncentracija takrolimusa u krvi te česte procjene funkcije bubrega i nuspojava povezanih s primjenom takrolimusa.</p>
<p>Sirolimus* (sirolimus pojedinačna doza od 2 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)</p>	<p>boceprevir AUC ↓ 5% boceprevir C_{max} ↓ 6%</p> <p>sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 712% sirolimus C_{max} ↑ 384%</p> <p>(inhibicija CYP3A - učinak na sirolimus)</p>	<p>Istodobna primjena lijeka Victrelis i sirolimusa iziskuje značajno smanjenje doze i produljenje intervala doziranja sirolimusa, uz pažljivo praćenje koncentracija sirolimusa u krvi te česte procjene funkcije bubrega i nuspojava povezanih s primjenom sirolimusa.</p>
<i>ORALNI ANTIKOAGULANSI</i>		
<p>Dabigatran</p>	<p>Interakcija nije ispitivana. (učinak na transport P-gp-a u crijevima)</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavati dozu dabigatrana. Bolesnike koji uzimaju dabigatran treba odgovarajuće nadzirati.</p>
<p>Antagonisti vitamina K</p>	<p>Interakcija nije ispitana.</p>	<p>Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja lijekom Victrelis.</p>

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>ORALNI KONTRACEPTIVI</i>		
Drospirenon/etinilestradiol*: (drospirenon 3 mg na dan + etinilestradiol 0,02 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C _{max} ↑ 57% etinilestradiol AUC ↓ 24% etinilestradiol C _{max} ↔ (drospirenon - inhibicija CYP3A)	Potreban je oprez u bolesnika koji imaju tegobe zbog kojih postoji predispozicija za razvoj hiperkalijemije ili u bolesnika koji uzimaju diuretike koji štede kalij (vidjeti dio 4.4). Treba razmotriti primjenu nekog drugog kontraceptiva za te bolesnike.
Noretindron†/etinilestradiol: (noretindron 1 mg na dan + etinilestradiol 0,035 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	noretindron AUC ↓ 4% noretindron C _{max} ↓ 17% etinilestradiol AUC ↓ 26% etinilestradiol C _{max} ↓ 21%	Nije vjerojatno da bi istodobna primjena lijeka Victrelis i oralnog kontraceptiva koji sadrži etinilestradiol i najmanje 1 mg noretindrona mogla izmijeniti djelotvornost kontraceptiva. Štoviše, razine progesterona, luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu ukazivale su na supresiju ovulacije kod istodobne primjene noretindrona 1 mg/etinilestradiola 0,035 mg i lijeka Victrelis (vidjeti dio 4.6). Nije utvrđeno djelovanje oralnih kontraceptiva koji sadrže niže doze noretindrona/etinilestradiola i drugih oblika hormonske kontracepcije na supresiju ovulacije tijekom istodobne primjene s lijekom Victrelis. Bolesnike koji uzimaju estrogene kao zamjensku hormonsku terapiju treba klinički nadzirati zbog moguće pojave znakova nedostatka estrogena.
<i>INHIBITOR PROTONSKE PUMPE</i>		
Omeprazol*: (omeprazol 40 mg na dan + Victrelis 800 mg triput na dan)	boceprevir AUC ↓ 8%** boceprevir C _{max} ↓ 6% boceprevir C _{min} ↑ 17% omeprazol AUC ↑ 6%** omeprazol C _{max} ↑ 3% omeprazol C _{8h} ↑ 12%	Ne preporučuje se prilagođavati dozu omeprazola niti lijeka Victrelis.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija (pretpostavljeni mehanizam djelovanja, ako je poznat)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>SEDATIVI</i>		
Midazolam* (peroralna primjena) (pojedinačna peroralna doza od 4 mg + Victrelis 800 mg triput na dan)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (inhibicija CYP3A)	Istodobna primjena oralnog midazolama i oralnog triazolama s lijekom Victrelis je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Triazolam (peroralna primjena)	interakcija nije ispitivana (inhibicija CYP3A)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (intravenska primjena)	interakcija nije ispitivana (inhibicija CYP3A)	Potrebno je provoditi pojačan klinički nadzor tijekom istodobne primjene lijeka Victrelis i intravenski primijenjenih benzodiazepina (alprazolama, midazolama, triazolama) kako bi se uočili znakovi respiratorne depresije ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina.
** 0-8 sati *** 0-12 sati † Poznat i kao noretisteron.		

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Victrelis u kombinaciji s ribavirinom i peginterferonom alfa kontraindiciran je u trudnoća (vidjeti dio 4.3).

Nisu opaženi učinci na fetalni razvoj u štakora i kunića (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o primjeni lijeka Victrelis u trudnoća.

Zbog kombiniranog liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom neophodan je izniman oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica ili partnerica bolesnika. Stoga bolesnice reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca po njegovu završetku. Bolesnici muškog spola i njihove partnerice moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci po njegovu završetku.

Počnite Sažetke opisa svojstava lijeka za ribavirin i peginterferon alfa za dodatne informacije.

Dojenje

Boceprevir/metaboliti izlučuju se u mlijeko štakorica (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se boceprevir u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili privremeno/trajno prekinuti liječenje lijekom Victrelis, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka Victrelis na plodnost u ljudi. Opažen je učinak na plodnost i Sertolijeve stanice u štakora, ali ne i u miševa i majmuna. Klinički podaci (analize sjemena i razine inhibina B – [glikoproteina kojeg stvaraju Sertolijeve stanice i koji se koristi kao surogatni biljeg funkcije testisa]) nisu pokazali promjene u funkciji testisa. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazali su djelovanje boceprevira i njegovih metabolita na plodnost, koje je u ženki bilo reverzibilno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje kombinacijom lijeka Victrelis, peginterferona alfa i ribavirina može u nekih bolesnika utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba reći da su prijavljeni umor, omaglica, sinkopa, fluktuacije krvnog tlaka i zamagljen vid (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil kombinacije lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, kojeg predstavlja oko 1500 bolesnika, temelji se na zbirnim podacima o sigurnosti primjene iz dva klinička ispitivanja: jednog u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i jednog u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Najčešće prijavljene nuspojave bile su umor, anemija (vidjeti dio 4.4), mučnina, glavobolja i disgeuzija.

Najčešći razlog za snižavanje doze bila je anemija, koja se javila s većom učestalošću u ispitanika koji su primali Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, nego u ispitanika koji su primali samo peginterferon alfa-2b i ribavirin.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (vidjeti Tablicu 3). Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3

Nuspojave kombinacije lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom prijavljene u kliničkim ispitivanjima^{† i ‡}

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
Često:	bronhitis*, celulitis*, herpes simplex, gripa, gljivična infekcija usne šupljine, sinusitis
Manje često:	gastroenteritis*, upala pluća*, stafilokokna infekcija*, kandidijaza, infekcija uha, gljivična infekcija kože, nazofaringitis, onihomikoza, faringitis, infekcija dišnih puteva, rinitis, infekcija kože, infekcija mokraćnih puteva
Rijetko:	epiglotitis*, otitis media, sepsa
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko:	novotvorina štitnjače (noduli)

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često:	anemija*, neutropenija*
Često:	leukopenija*, trombocitopenija*, pancitopenija, agranulocitoza
Manje često:	hemoragijska dijateza, limfadenopatija, limfopenija
Rijetko:	hemoliza
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko:	sarkoidoza*, neakutna porfirija
Endokrini poremećaji	
Često:	guša, hipotireoza
Manje često:	hipertireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	smanjen tek*
Često:	dehidracija*, hiperglikemija*, hipertrigliceridemija, hiperuricemija
Manje često:	hipokalijemija*, poremećaj teka, šećerna bolest, giht, hiperkalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često:	anksioznost*, depresija*, insomnija, razdražljivost
Često:	emocionalna labilnost, agitiranost, poremećaj libida, promjene raspoloženja, poremećaj spavanja
Manje često:	agresivnost*, razmišljanje o ubojstvu*, napadaj panike*, paranoja*, zloporaba tjelesna/sredstva ovisnosti*, suicidalne ideje*, poremećaj ponašanje, ljutnja, apatija, konfuzno stanje, promjena mentalnog statusa, nemir
Rijetko:	bipolarni poremećaj*, izvršeno samoubojstvo*, pokušaj samoubojstva*, auditorne halucinacije, vizualne halucinacije, psihička dekompenzacija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	otralica*, glavobolja*
Često:	hiperestezija*, parestezija*, sinkopa*, amnezija, poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, migrena, parosmija, tremor, vrtoglavica
Manje često:	periferna neuropatija*, kognitivni poremećaj, hiperestezija, letargija, gubitak svijesti, mentalni poremećaj, neuralgija, presinkopa
Rijetko:	cerebralna ishemija*, encefalopatija
Poremećaji oka	
Često:	suho oko, mrežnični eksudati, zamagljen vid, poremećaj vida
Manje često:	ishemija mrežnice*, retinopatija*, neuobičajeni osjeti u oku, krvarenje iz očne spojnice, konjunktivitis, bol u oku, svrbež oka, oticanje oka, edem vjeđe, pojačano suzenje, očna hiperemija, fotofobija
Rijetko:	papiledem
Poremećaji uha i labirinta	
Često:	tinitus
Manje često:	gluhoća*, nelagoda u uhu, oštećenje sluha
Srčani poremećaji	
Često:	palpitacije
Manje često:	tahikardija*, aritmija, kardiovaskularni poremećaj
Rijetko:	akutni infarkt miokarda*, fibrilacija atrija*, bolest koronarnih arterija*, perikarditis*, perikardijalna efuzija

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Krvožilni poremećaji	
Često:	hipotenzija*, hipertenzija
Manje često:	duboka venska tromboza*, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, bljedilo, hladnoća perifernih dijelova tijela
Rijetko:	venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	kašalj*, dispneja*
Često:	epistaksa, kongestija nosa, bol u uhu i ždrijelu, kongestija dišnih puteva, kongestija sinusa, piskanje
Manje često:	pleuralna bol*, plućna embolija*, suho grlo, disfonija, pojačana sekrecija gornjih dišnih putova, mjehurići u ustima i ždrijelu
Rijetko:	pleuralna fibroza*, ortopneja, zatajenje disanja
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	proljevanje*, mučnina*, povraćanje*, suha usta, dispepsija
Često:	abdominalna bol*, bol u gornjem dijelu abdomena*, opstipacija*, gastroezofagealna refluksna bolest*, hemoroidi*, nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, anorektalna nelagoda, aftozni stomatitis, heilitis, dispepsija, flatulencija, glosodinija, ulceracije u ustima, bol u ustima, stomatitis, bolesti zuba
Manje često:	bol u donjem dijelu abdomena*, gastritis*, pankreatitis*, svrbež anusa, kožitis, kserofagija, promjena boje stolice, učestale stolice, krvarenje iz gingive, bol u gingivi, gingivitis, glositis, suha usne, odinofagija, proktalgija, krvarenje iz rektuma, hipersekrecija sline, osjetljivost zuba, promjena boje jezika, ulceracija jezika
Rijetko:	insuficijencija gušterače
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	hiperbilirubinemija
Rijetko:	kolecistitis*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	alopecija, suha koža, svrbež, osip
Često:	dermatitis, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćno znojenje, periferni edem, psorijaza, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, osip koji svrbi, lezije kože
Manje često:	reakcije fotoosjetljivosti, čir na koži, urtikarija (vidjeti dio 4.4)
Nepoznato:	angioedem (vidjeti dio 4.4), sindrom osipa izazvanog lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	artralgija, mialgija
Često:	bol u leđima*, bol u udovima*, grčevi u mišićima, slabost mišića, bol u vratu
Manje često:	mišićno-koštana bol u prsištu*, artritis, bol u kostima, oticanje zglobova, mišićno-koštana bol
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	polakizurija
Manje često:	dizurija, nokturija
Nepoznato:	oštećenje funkcije bubrega

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često:	erektilna disfunkcija
Manje često:	amenoreja, menoragija, metroragija
Rijetko:	aspermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	astenija*, zimica, umor*, pireksija*, bolest nalik gripi
Često:	nelagoda u prsištu*, bol u prsištu*, malaksalost*, osjećaj promjene tjelesne temperature, suhoća sluznice, bol
Manje često:	neuobičajeno osjećanje, otežano zacjeljivanje, nekardijalna bol u prsištu
Pretrage	
Vrlo često:	smanjenje tjelesne težine
Manje često:	šum na srcu, ubrzani ritam srca
Nepoznato:	smanjena brzina glomerularne filtracije
* uključujući i nuspojave koje prema procjeni ispitivača u kliničkim ispitivanjima mogu biti ozbiljne	
† Budući da se Victrelis propisuje s peginterferonom alfa i ribavirinom, pročitajte i Sadržajke opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa i ribavirin.	
‡ Reakcije na mjestu injekcije nisu uključene jer se Victrelis primjenjuje peroralno	

Opis odabranih nuspojava

Anemija (vidjeti dio 4.4)

Anemija je zabilježena u 49% ispitanika liječenih kombinacijom lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, u usporedbi s 29% ispitanika liječenih samo peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Victrelis je povezan s dodatnim sniženjem koncentracije hemoglobina od približno 1 g/dl (vidjeti dio 4.4). Srednje vrijednosti sniženja koncentracije hemoglobina u usporedbi s početnim vrijednostima bile su veće u bolesnika koji su prethodno bili liječeni u usporedbi s onima koji prethodno nisu bili liječeni. Prilagodba doze zbog anemije/hemolitičke anemije bila je potrebna dvostruko češće u bolesnika liječenih kombinacijom lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (26%), u usporedbi s liječenjem samo peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (13%). U kliničkim je ispitivanjima udio bolesnika koji su primili eritropoetin za liječenje anemije bio 43% (667/1548) u skupinama ispitanika koji su primali Victrelis, a 24% (131/547) u skupinama koje su primale samo peginterferon alfa-2b i ribavirin. Većina ispitanika s anemijom dobila je eritropoetin kad im je koncentracija hemoglobina bila ≤ 10 g/dl (ili 6,2 mmol/l). Udio bolesnika koji su primili transfuziju za liječenje anemije bio je 3% u skupinama ispitanika koji su primali Victrelis te < 1% u skupinama koje su primale samo peginterferon alfa-2b i ribavirin.

Neutrofili (vidjeti dio 4.4)

Udio ispitanika sa smanjenim brojem neutrofila bio je veći u skupinama koje su primale Victrelis u usporedbi s ispitanicima koji su primali samo peginterferon alfa-2b i ribavirin. Postotak bolesnika s neutropenijom stupnja 3-4 (broj neutrofila $< 0,75 \times 10^9/l$) bio je veći u skupinama liječenima boceprevinom (29%) nego u bolesnika koji su primali placebo (17%) u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom. Sedam posto ispitanika koji su primali kombinaciju lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom imalo je $< 0,5 \times 10^9/l$ neutrofila (neutropeniju stupnja 4), u usporedbi s 4% ispitanika koji su primali samo peginterferon alfa-2b i ribavirin.

Za primjenu s peginterferonom alfa-2a vidjeti odgovarajući odjeljak u dijelu 4.4.

Trombociti

Broj trombocita bio je smanjen u skupinama ispitanika koje su primale Victrelis (3%) u usporedbi s ispitanicima koji su primali samo peginterferon alfa-2b i ribavirin (1%). U obje su ispitivane skupine bolesnici s cirozom imali veći rizik da dobiju trombocitopeniju stupnja 3-4 u usporedbi s bolesnicima bez ciroze.

Ostali laboratorijski nalazi

Dodavanje lijeka Victrelis peginterferonu alfa-2b i ribavirinu bilo je povezano s većom incidencijom povišenih vrijednosti mokraćne kiseline, triglicerida i ukupnog kolesterola u usporedbi s primjenom samo peginterferona alfa-2b i ribavirina.

Bolesnici s istodobnom HIV infekcijom

Sigurnosni profil lijeka Victrelis u bolesnika s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom (n=64) sveukupno je bio sličan sigurnosnom profilu u bolesnika zaraženih samo HCV-om.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedeno u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zdravi dobrovoljci uzimali su dnevne doze od 3600 mg tijekom 5 dana bez neželjenih simptoma. Nema specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom Victrelis. Liječenje predoziranja lijekom Victrelis treba obuhvatiti opće suportivne mjere, uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za sistemsko liječenje virusnih infekcija, inhibitori proteaze, ATK oznaka: J05AE12

Mehanizam djelovanja

Boceprevir je inhibitor NS3 proteaze virusa hepatitisa C (HCV). Boceprevir se kovalentno, ali reverzibilno, veže na aktivno mjesto NS3 serinske proteaze (Ser139) pomoću (alfa)-ketoamidne funkcionalne skupine, kako bi spriječio replikaciju virusa u HCV-om zaraženim stanicama domaćina.

Protivirusno djelovanje u kulturi stanica

Protivirusno djelovanje boceprevira ocijenjeno je biokemijskim testom za sporovezujuće inhibitore NS3 proteaze kao i sastavom replikona HCV-a genotipa 1a i 1b. Vrijednosti IC₅₀ boceprevira protiv različitih replikona genotipa 1b kretale su se u rasponu od 200 do 600 nM, a vrijednosti IC₉₀ od 400 do 900 nM, u 72-satnom testu na kulturi stanica. Čini se da je gubitak RNK replikona proces prvog reda u odnosu na vrijeme liječenja. Liječenje pri IC₉₀ tijekom 72 sata rezultiralo je padom RNK replikona od 1–log do 10. Produljena izloženost dovela je do smanjenja razine RNK od 2–log do 15. dana. U jednom replikonu genotipa 1a, vrijednost IC₅₀ boceprevira iznosila je 900 nM, a vrijednost IC₉₀ 1400 nM.

Ispitivanja različitih kombinacija boceprevira i interferona alfa-2b koje su dovele do 90%-tne supresije RNK replikona pokazala su aditivnost učinka; nisu pronađeni dokazi sinergije niti antagonizma.

Rezistencija

Aktivnost boceprevira protiv replikona HCV genotipa 1a bila je smanjena (2 do 6 puta) zbog sljedećih aminokiselinskih supstitucija u domeni NS3 proteaze: V36A/L/M, Q41R, T54A/S, V55A, R155K i V158I. Aminokiselinske supstitucije R155T i A156S smanjile su osjetljivost na boceprevir više od 10 puta. Pojedinačne supstitucije V55I i D168N nisu smanjile osjetljivost na boceprevir. Sljedeće

dvostruke aminokiselinske supstitucije smanjile su osjetljivost na boceprevir više od 10 puta: V55A+I170V, T54S+R155K, R155K+D168N, R155T+D168N i V36M+R155K.

Aktivnost boceprevira protiv replikona HCV genotipa 1b bila je smanjena (2 do 8 puta) zbog sljedećih aminokiselinskih supstitucija u domeni NS3 proteaze: V36A/M, F43S, T54A/G/S, V55A, R155K/G, V158I, V170M i M175L. Aminokiselinske supstitucije A156S/T/V, V170A, R155W+A156G i V36M+R155K smanjile su osjetljivost na boceprevir više od 10 puta. Pojedinačna supstitucija D168V nije smanjila osjetljivost na boceprevir.

U zbirnoj analizi ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni i ispitanika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju, koji su tijekom 4 tjedna primali peginterferon alfa-2b i ribavirin, a zatim boceprevir u dozi od 800 mg triput na dan u kombinaciji s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, u klinička ispitivanja faze III, aminokiselinske varijante povezane s rezistencijom (RAV, engl. *resistance-associated variants*) su nakon početka liječenja otkrivene u 15% svih ispitanika. U 53% bolesnika liječenih boceprevirom koji nisu postigli trajan virološki odgovor (engl. *Sustained Virologic Response*, SVR), a čiji su uzorci analizirani, ustanovljeni su RAV-ovi nakon početka ispitivanja.

Najčešći RAV-ovi otkriveni u tih ispitanika nakon početka ispitivanja (otkriveni u $\geq 25\%$ ispitanika) bili su V36M (61%) i R155K (68%) u ispitanika zaraženih virusom genotipa 1a, te T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) i V170A (32%) u ispitanika zaraženih virusom genotipa 1b.

U ispitanika koji su primali boceprevir, bolji odgovor na interferon (definiran kao smanjenje virusnog opterećenja od $\geq 1\text{-log}_{10}$ u 4. tjednu liječenja) povezan je s manjim brojem otkrivenih RAV-ova; RAV-ovi su ustanovljeni u 6% ovih ispitanika, u usporedbi s 31% ispitanika u kojih je u 4. tjednu liječenja zabilježeno smanjenje virusnog opterećenja od $< 1\text{-log}_{10}$ (ispitanici sa slabim odgovorom na interferon).

U ispitanika liječenih boceprevirom koji nisu postigli trajan virološki odgovor, a čiji su uzorci, uzeti nakon početka ispitivanja, analizirani na prisutnost RAV-ova, odgovor na interferon povezan je s manjim brojem otkrivenih RAV-ova; RAV-ovi su ustanovljeni u 31% ovih ispitanika, u usporedbi sa 69% ispitanika u kojih je u 4. tjednu liječenja zabilježeno smanjenje virusnog opterećenja od $< 1\text{-log}_{10}$.

Sekvenciranjem populacije virusa RAV-ovi su na početku ispitivanja ustanovljeni u 8% bolesnika. Sveukupno, čini se da prisutnost RAV-ova na početku ispitivanja nije bila značajno povezana s odgovorom na liječenje u ispitanika koji su primali kombinaciju boceprevira s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom.

Međutim, čini se da je cjelotornost boceprevira umanjena u onih bolesnika sa slabim odgovorom na interferon tijekom 4-tjednog uvodnog liječenja peginterferonom alfa-2b/ribavirinom kojima su na početku liječenja ustanovljene varijante V36M, T54S, V55A ili R155K. Ispitanici kojima su na početku liječenja ustanovljene te varijante i koji su slabije odgovorili na peginterferon alfa-2b/ribavirin čine približno 13% ukupnog broja ispitanika koji su primali boceprevir.

Naknadna analiza ispitanika liječenih boceprevirom koji nisu postigli trajan virološki odgovor (SVR) pokazala je da se po završetku liječenja boceprevirom populacija virusa divljega tipa povećala i da je većina varijanti rezistentnih na boceprevir s vremenom postala nemjerljiva. Među 314 ispitanika (od kojih su neki prethodno primili liječenje, a neki ne) iz ispitivanja faze II/III (P03523, P03659, P05216 i P05101) koji nisu postigli SVR i u kojih su se tijekom liječenja pojavile varijante rezistentne na boceprevir, u njih 73% (228/314) sekvenciranjem populacije unutar 3 godine nakon liječenja više nisu otkriveni RAV-ovi na lokusima povezanim s rezistencijom na boceprevir. Od svih varijanti, sekvenciranjem populacije nije otkriveno 91% V36M, 98% T54A, 71% T54S, 78% V55A, 76% R155K, 92% A156S, 96% I/V170A, 77% R155K+T54S i 95% R155K+V36M. Medijan vremena potrebnog da svi RAV-ovi postanu nemjerljivi iznosio je 1,11 godina.

Od 314 ispitanika, njih 230 bilo je zaraženo HCV genotipom 1a, a njih 84 HCV genotipom 1b. U 70% (162/230) ispitanika s genotipom 1a sekvenciranjem populacije nisu otkriveni RAV-ovi na

lokusima povezanima s rezistencijom na boceprevir. Medijan vremena potrebnog da svi RAV-ovi postanu nemjerljivi iznosio je 1,17 godina za genotip 1a. Medijani vremena potrebnog da najznačajnije varijante rezistentne na boceprevir primijećene u bolesnika s genotipom 1a (> 10%) postanu nemjerljive bili su sljedeći: 0,69 godina za R155K+V36M; 0,89 godina za V36M; 1,05 godina za R155K+T54S; 1,08 godina za R155K; 1,14 godina za T54S. Usporedbe radi, sekvenciranjem populacije RAV-ovi na lokusima povezanima s rezistencijom na boceprevir nisu otkriveni u 79% (66/84) ispitanika s genotipom 1b. Medijan vremena potrebnog da svi RAV-ovi postanu nemjerljivi iznosio je 1,04 godine za genotip 1b. Medijani vremena potrebnog da najznačajnije varijante rezistentne na boceprevir primijećene u bolesnika s genotipom 1b (> 10%) postanu nemjerljive bili su sljedeći: 0,46 godina za I/V170A; 0,47 godina za T54A; 0,83 godina za V55A; 0,89 godina za A156S; 1,11 godina za T54S.

Djelotvornost

Djelotvornost lijeka Victrelis u liječenju kroničnog hepatitisa C genotipa 1 ispitana je u kliničkim ispitivanjima faze III u približno 1500 odraslih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni (SPRINT-2) ili nisu odgovorili na prethodnu terapiju (RESPOND-2). U oba je ispitivanja dodavanje lijeka Victrelis današnjoj standardnoj terapiji (peginterferonu alfa i ribavirinu) značajno povećalo stopu najnog virološkog odgovora (SVR) u usporedbi s primjenom samo standardne terapije. Treba napomenuti da su retrospektivne analize koje su povezale podatke iz dva ključna klinička ispitivanja dovele do preporuka za doziranje koje se razlikuju od režima ispitivanih u nekim podskupinama bolesnika.

Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

SPRINT-2 (P05216) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem su uspoređena dva režima liječenja: Victrelis 800 mg peroralno triput na dan u kombinaciji s PR-om [peginterferonom alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 µg/kg/tjedno i ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini bolesnika (600 -1400 mg/dan peroralno, podijeljeno u dvije doze)] u usporedbi s primjenom samo PR-a u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C HCV genotipa 1 s mjerljivom razinom HCV-RNK i koji prethodno nisu bili liječeni interferonom alfa. Ispitanici su podijeljeni u dvije kohorte (kohorta 1/N=933/svjetlo osim crne i kohorta 2/crnci N= 159) i stratificirani prema genotipu HCV-a (1a i 1b) prema virusnom opterećenju HCV-RNK ($\leq 400\,000$ IU/ml naspram $> 400\,000$ IU/ml) te randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedeće tri terapijske skupine:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 48 tjedana (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim Victrelis 800 mg triput na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 24 tjedna. Ispitanici su nakon toga nastavili liječenje različitim režimima, ovisno o odgovoru u 8. tjednu liječenja, prema smjernicama "liječenja prema odgovoru" (Victrelis-RGT). Svim bolesnicima u ovoj terapijskoj skupini liječenje lijekom Victrelis bilo je ograničeno na 24 tjedna.
 - Ispitanici s nemjerljivom HCV-RNK u 8. tjednu liječenja (rani odgovor) koji su imali nemjerljivu HCV-RNK i tijekom 24. tjedna liječenja prekinuli su liječenje i ušli u fazu praćenja na posjetu u 28. tjednu liječenja.
 - Ispitanici s mjerljivom HCV-RNK u 8. tjednu liječenja ili kasnije, ali s nemjerljivom razinom u 24. tjednu liječenja (kasni odgovor), su na posjetu u 28. tjednu liječenja zasljepljeno prebačeni na placebo i nastavili liječenje peginterferonom alfa-2b + ribavirinom sljedećih 20 tjedana, do ukupno 48 tjedana liječenja.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim Victrelis 800 mg triput na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 44 tjedna (Victrelis-PR48).

Svi ispitanici s mjerljivom HCV-RNK u plazmi u 24. tjednu liječenja isključeni su iz liječenja. Trajan virološki odgovor (SVR) na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina¹ HCV-RNK u plazmi na kraju 24. tjedna praćenja.

Dodavanje lijeka Victrelis peginterferonu alfa-2b i ribavirinu značajno je povećalo stope SVR u usporedbi s primjenom samo peginterferona alfa-2b i ribavirina u kombiniranoj kohorti (63% do 66% u terapijskim skupinama koje su primale Victrelis naspram 38% u kontrolnoj skupini PR48) randomiziranih ispitanika koji su primili barem jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (populacija iz cijelog seta analiza) te smanjilo trajanje liječenja na 28 tjedana za bolesnike s ranim odgovorom (vidjeti Tablicu 4). Sekundarna analiza ispitanika koji su primili barem jednu dozu lijeka Victrelis ili placebo nakon četverotjednog uvodnog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (modificirana populacija koju se namjerava liječiti), pokazala je da stope SVR u kombiniranoj kohorti skupina koje su primale Victrelis iznosi 67% do 68% naspram 40% u PR48 kontrolnoj skupini.

Tablica 4

Stope trajnog virološkog odgovora (SVR)*, odgovora na kraju liječenja (engl. *End of Treatment*, EOT) i relapsa[†] za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni

Kohorte u ispitivanju	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	PR48
Svi ispitanici [§]	n= 368	n= 366	n= 363
SVR [‡] % (n/N) 95% CI	63 (233/368) (58,4; 68,2)	66 (242/366) (61,2; 71,0)	38 (137/363) (32,8; 42,7)
EOT (nemjerljiva HCV-RNK) % (n/N) 95% CI	71 (261/368) (66,3; 75,6)	76 (277/366) (71,3; 80,1)	53 (191/363) (47,5; 57,8)
Relaps [†] % (n/N) 95% CI	9 (24/257) (5,8; 12,9)	9 (24/265) (5,6; 12,5)	22 (39/176) (16,0; 28,3)

* Cijeli set analiza (engl. *Full Analysis Set*, FAS) obuhvaćao je sve randomizirane ispitanike (N= 1097) koji su primili barem jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (peginterferona alfa-2b, ribavirina ili lijeka Victrelis). Srednja dob randomiziranih ispitanika bila je 49,1 godina. Raspodjela ispitanika po rasama bila je kako slijedi: 82% bijelaca, 14% crnaca, 2% Azijata, 1% miješane rase, 1% Indijanaca (iz Amerike i sa Aljaske). Raspodjela ispitanika prema spolu bila je 60% muškaraca i 40% žena.

† Stopa relapsa je udio ispitanika s nemjerljivom razinom HCV-RNK na kraju liječenja (EOT), ali mjerljivom HCV-RNK na kraju razdoblja praćenja (engl. *End of Follow-up*, EOF) među ispitanicima s nemjerljivom razinom na EOT za koje su postojali podaci na EOF.

‡ SVR: definiran kao nemjerljiva² razina HCV-RNK u plazmi u 24. tjednu praćenja. Ako su nakon 24. tjedna praćenja bile dostupne i druge vrijednosti HCV-RNK, korištena je posljednja dostupna vrijednost nakon 24. tjedna praćenja. Ako takve vrijednosti nisu postojale u i nakon 24. tjedna praćenja, koristila se vrijednost iz 12. tjedna praćenja. Stope SVR uz pristup "nedostaje = nije odgovorio" bile su gotovo identične onima iz tablice: 37% za kontrolnu skupinu; 62% za Victrelis-RGT, 67% za Victrelis-PR48.

§ Broj ispitanika s cenzorom je ograničen (40 od ukupno 53 ispitanika liječeno je lijekom Victrelis).

Odgovor na interferon (definiran kao smanjenje virusnog opterećenja od $\geq 1\text{-log}_{10}$ u 4. tjednu liječenja) bio je pretkazatelj SVR. U ispitanika koji su pokazali odgovor na interferon do 4. tjedna, liječenje kombinacijom lijeka Victrelis s peginterferonom-2b i ribavirinom rezultiralo je stopama SVR od 79–81%, u usporedbi s 51% u ispitanika liječenih standardnom terapijom. Među ispitanicima koji su u 4. tjednu liječenja imali smanjenje virusnog opterećenja za $< 1\text{-log}_{10}$ (slab odgovor na interferon), liječenjem kombinacijom lijeka Victrelis s peginterferonom alfa-2b i ribavirinom postignute su stope SVR od 28–38%, u usporedbi s 4% ispitanika koji su primali standardnu terapiju.

¹ U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

² U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

Trajan virološki odgovor (SVR) u bolesnika koji su primali sličnu terapiju do 28. tjedna liječenja

U Tablici 5 prikazan je trajan virološki odgovor po terapijskim skupinama u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni s ranim ili kasnim odgovorom na liječenje koji su primali sličnu terapiju do 28. tjedna liječenja. U 57% ispitanika (208/368) u skupini Victrelis-RGT i 56% ispitanika (204/366) u skupini Victrelis-PR48 razine HCV-RNK u 8. tjednu liječenja nisu bile mjerljive, u usporedbi sa 17% ispitanika (60/363) u skupini PR.

Tablica 5

Trajan virološki odgovor (SVR), odgovor na kraju liječenja (EOT) i relaps u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (s ranim i kasnim odgovorom)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Točkovna procjena razlike (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
Bolesnici s ranim odgovorom (N= 323)			
SVR %, (n/N)	96,3 (156/162)	96,3 (155/161)	0,0 [-4,1; 4,1]
EOT %, (n/N)	100,0 (162/162)	98,8 (159/161)	-
Relaps %, (n/N)	3,1 (5/161)	1,3 (2/157)	-
Bolesnici s kasnim odgovorom (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)	-
Relaps %, (n/N)	13,5 (7/51)	14,1 (9/64)	-

Kao konzervativna mjera obzirom na ograničene podatke preporučuje se u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, s kasnim odgovorom na liječenje, produljiti trajanje trojne terapije na 32 tjedna, u usporedbi s 24 tjedna liječenja u ispitivanjima čime bi cjelokupno liječenje trajalo 48 tjedana.

Bolesnici s istodobnom HIV infekcijom

P05411 je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze II u kojem je uspoređena primjena lijeka Victrelis 800 mg peroralno triput na dan u kombinaciji s PR-om [peginterferonom alfa-2b i ribavirinom u dozi od 1,5 µg/kg/tjedno i ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini bolesnika (600-1000 mg/dan peroralno)] s primjenom samo PR-a u ispitanika istodobno zaraženih HIV-om i HCV-om genotipa 1 koji prethodno nisu bili liječeni zbog kronične HCV infekcije. Ispitanici su primali PR tijekom 4 tjedna, a zatim tijekom 44 tjedna Victrelis ili placebo s PR-om. Ispitanici su bili na antiretrovirusnoj terapiji i imali stabilnu HIV bolest (virusno opterećenje HIV-1 < 50 kopija/ml i broj CD4 stanica ≥ 200 stanica/µl). Većina je ispitanika (87%; 85/98) primala neki inhibitor HIV proteaze pojačan ritonavinom u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorom HIV reverzne transkriptaze (NRTI). Najčešće korišten inhibitor HIV proteaze bio je atazanavir, a zatim lopinavir i darunavir. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 i stratificirani na temelju ciroze/fibroze i početne vrijednosti HCV-RNK (< 800 000 IU/ml naspram ≥ 800 000 IU/ml).

Stopa SVR-a iznosila je 62,5% (40/64) u ispitanika liječenih lijekom Victrelis u kombinaciji s PR-om te 29,4% (10/34) u ispitanika liječenih samo PR-om (vidjeti Tablicu 6).

U malog broja ispitanika s istodobnom infekcijom HIV-om koji nisu postigli SVR i za koje je provedeno sekvenciranje populacije, prevalencija RAV-ova nakon početka ispitivanja bila je veća nego u ispitanika zaraženih samo HCV-om u ispitivanju SPRINT-2.

Tablica 6

Trajan virološki odgovor (SVR)*, odgovor na kraju liječenja (EOT) i stope relapsa[†] u bolesnika s istodobnom HIV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni

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

* Cijeli set analiza (FAS) obuhvaćao je sve randomizirane ispitanike (N= 98) koji su primili barem jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (peginterferona alfa-2b, ribavirina ili lijeka Victrelis). Srednja dob randomiziranih ispitanika bila je 43,6 godina. Raspodjela ispitanika po rasama bila je kako slijedi: 82% bijelaca, 18% drugih rasa osim bijelaca: 14% crnaca, 3% Azijata, 1% miješane rase. Raspodjela ispitanika prema spolu bila je 69% muškaraca i 31% žena. U ispitivanje je uključeno 5 ispitanika s cirozom, od kojih su 4 liječena lijekom Victrelis).

[†] Stopa relapsa HCV-a je udio ispitanika s nemjerljivom HCV-RNK na kraju liječenja (EOT), ali s mjerljivom HCV-RNK na kraju razdoblja praćenja (EOF) među ispitanicima s nemjerljivom razinom na EOT za koje su postojali podaci na EOF.

[‡] SVR: definira se kao nemjerljiva¹ razina HCV-RNK u plazmi u 24. tjednu praćenja. Posljednja dostupna vrijednost u ili nakon 24. tjedna praćenja. Ako takva vrijednost ne postoji, uzima se vrijednost iz 12. tjedna praćenja.

Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju: bolesnici koji su na prethodnu terapiju interferonom i ribavirinom odgovorili djelomično ili su doživjeli relaps

RESPOND-2 (P05101) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina u kojem su uspoređena dva režima liječenja: Victrelis 800 mg peroralno triput na dan u kombinaciji s PR-om [peginterferonom alfa-2b uključeno u dozi od 1,5 µg/kg/tjedno i ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini bolesnika (600 – 1400 mg na dan) peroralno, podijeljeno u dvije doze] u usporedbi s primjenom samo PR-a u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C HCV genotipa 1 koji su odgovorili na liječenje interferonom (odgovorom se smatralo smanjenje virusnog opterećenja HCV-RNK za $\geq 2 \log_{10}$ do 12. tjedna liječenja ili nemjerljiva razina HCV-RNK na kraju prethodnog liječenja ali s mjerljivu HCV-RNK u plazmi), a koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju peginterferonom alfa i ribavirinom. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju (što se uobičajeno definiralo kao smanjenje virusnog opterećenja HCV-RNK za $< 2 \log_{10}$ do 12. tjedna prethodnog liječenja). Ispitanici su stratificirani na temelju odgovora na prethodni režim liječenja koji ih je kvalificirao za ovo ispitivanje (ispitanici s relapsom naspram ispitanika s djelomičnim odgovorom) i prema podtipu genotipa HCV-a (1a naspram 1b) te u okviru 1:2:2 randomizirani u jednu od sljedećih terapijskih skupina:

- Peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 48 tjedana (PR48).
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim Victrelis 800 mg triput na dan + peginterferon alfa2b + ribavirin tijekom 32 tjedna. Ispitanici su nakon toga nastavili liječenje različitim režimima ovisno o odgovoru u 8. tjednu liječenja prema smjernicama "liječenja prema odgovoru" (Victrelis-RGT). Svim bolesnicima u ovoj terapijskoj skupini liječenje lijekom Victrelis bilo je ograničeno na 32 tjedna.
 - Ispitanici s nemjerljivom HCV-RNK u 8. tjednu liječenja (rani odgovor) i u 12. tjednu liječenja završili su liječenje na posjetu u 36. tjednu.
 - Ispitanici s mjerljivom HCV-RNK u 8. tjednu liječenja, ali s nemjerljivom razinom u 12. tjednu (kasni odgovor), su na posjetu u 36. tjednu liječenja zaslijepjeno prebačeni na placebo i nastavili liječenje peginterferonom alfa-2b + ribavirinom još sljedećih 12 tjedana, što čini ukupno 48 tjedana liječenja.
- Peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 4 tjedna, a zatim Victrelis 800 mg triput na dan + peginterferon alfa-2b + ribavirin tijekom 44 tjedna (Victrelis-PR48).

¹ U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

Svi ispitanici s mjerljivom HCV-RNK u plazmi u 12. tjednu isključeni su iz liječenja. Trajan virološki odgovor (SVR) na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina¹ HCV-RNK u plazmi u 24. tjednu praćenja.

Dodavanje lijeka Victrelis peginterferonu alfa-2b i ribavirinu značajno je povećalo stope SVR u usporedbi s primjenom samo peginterferona alfa-2b i ribavirina (59% do 66% u terapijskim skupinama koje su primale Victrelis u usporedbi s 21% u kontrolnoj skupini PR48) u randomiziranih ispitanika koji su primili barem jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (populacija iz cijelog seta analiza) te smanjilo trajanje liječenja na 36 tjedana za mnoge bolesnike koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje (vidjeti Tablicu 7). Sekundarna analiza ispitanika koji su primili barem jednu dozu lijeka Victrelis ili placeba nakon četverotjednog uvodnog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom (modificirana populacija koju se namjerava liječiti), pokazala je stope SVR u skupinama koje su primale Victrelis od 61% do 67%, dok je u kontrolnoj skupini PR48 iznosio 22%.

Postizanje SVR povezano je s ispitanikovim odgovorom na liječenje peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, definiranim ili prema klasifikaciji odgovora na prethodno liječenje, ili kao smanjenje razine HCV-RNK u 4. tjednu liječenja (vidjeti Tablicu 7). Odgovor u 4. tjednu liječenja bio je jači pretkazatelj SVR nego odgovor na prethodno liječenje i omogućavao je određivanje odgovora ispitanika na interferon tijekom liječenja.

Tablica 7

Stope trajnog virološkog odgovora (SVR)*, odgovora na kraju liječenja (EOT) i relapsa** za bolesnike koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju

		Victrelis- PR48 (N= 162)	Victrelis- PR48 (N= 161)	PR48 (N= 80)	
Svi ispitanici[§]	SVR**%, (n/N)	59 (95/162)	66 (107/161)	21 (17/80)	
	95% CI	(51,5; 66,2)	(59,2; 73,8)	(12,3; 30,2)	
	EOT**%, (n/N)	70 (114/162)	77 (124/161)	31 (25/80)	
	95% CI	(63,3; 77,4)	(70,5; 83,5)	(21,1; 41,4)	
	Relaps**%, (n/N)	15 (17/111)	12 (14/121)	32 (8/25)	
	95% CI	(8,6; 22,0)	(5,9; 17,3)	(17,3; 50,3)	
Odgovor na	Ispitanici koji	SVR**%, (n/N)	40 (23/57)	52 (30/58)	7 (2/29)

¹ U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

		Victrelis-RGT (N= 162)	Victrelis-PR48 (N= 161)	PR48 (N= 80)	
		EOT %, (n/N)	54 (31/57)	60 (35/58)	10 (3/29)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	18 (5/28)	14 (5/35)	33 (1/3)
	Ispitanici s prethodnim relapsom[†]	SVR ^{***} %, (n/N)	69 (72/105)	75 (77/103)	29 (15/51)
		EOT %, (n/N)	79 (83/105)	86 (89/103)	43 (22/51)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	14 (12/83)	10 (9/86)	32 (7/22)
		SVR ^{***} %, (n/N)	33 (15/46)	34 (15/44)	0 (0/12)
Odgovor na uvodno liječenje[‡] (smanjenje virusnog opterećenja)	smanjenje za < 1-log₁₀	EOT %, (n/N)	41 (19/46)	48 (21/44)	0 (0/12)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	12 (2/17)	25 (5/20)	0 (0/0)
		SVR ^{***} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (7/67)
	smanjenje za ≥ 1-log₁₀	EOT %, (n/N)	86 (95/110)	89 (101/114)	3 (2/67)
		Relaps ^{**} %, (n/N)	16 (15/94)	9 (9/99)	22 (8/25)
		SVR ^{***} %, (n/N)	73 (80/110)	79 (90/114)	25 (7/67)

* Cijeli set analiza (FAS) sastojao se od svih randomiziranih ispitanika (N= 403) koji su primili barem jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (peginterferona alfa-2b, ribavirina ili lijeka Victrelis).

Srednja dob randomiziranih ispitanika bila je 52,7 godina. Raspodjela ispitanika po rasama bila je kako slijedi: 85% bijelaca, 12% crnaca, 1% Azijata, < 1% miješane rase, < 1% Polinezijska.

Raspodjela ispitanika prema spolu bila je 67% muškaraca i 33% žena.

** Stopa relapsa je bio udio ispitanika s nemjerljivom HCV-RNK na kraju liječenja (EOT), ali mjerljivom HCV-RNK na kraju razdoblja praćenja (engl. *End of Follow-up*: EOF) među ispitanicima s nemjerljivom razinom na EOT za koje su postojali podaci na EOF.

*** Ispitanik koji je prethodno djelomično odgovorio na terapiju = ispitanik koji nije postigao SVR nakon najmanje 12 tjedana prethodnog liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom, ali je imao smanjenje razine HCV-RNK od $\geq 2 \log_{10}$ do 12. tjedna i mjerljivu razinu HCV-RNK na kraju liječenja (EOT).

† Ispitanik s prethodnim relapsom = ispitanik koji nije postigao SVR nakon najmanje 12 tjedana prethodnog liječenja peginterferonom alfa i ribavirinom, ali je imao nemjerljivu razinu HCV-RNK na kraju liječenja.

‡ Za 11 ispitanika nedostajala je procjena nakon 12. tjedna liječenja (razina HCV-RNK) i oni nisu uključeni u rezultate odgovora na uvodno liječenje.

§ SVR: definiran kao nemjerljiva¹ razina HCV-RNK u plazmi u 24. tjednu praćenja. Ako su nakon 24. tjedna praćenja bile dostupne i druge vrijednosti HCV-RNK, koristila se posljednja dostupna vrijednost nakon 24. tjedna praćenja. Ako takve vrijednosti nisu postojale u i nakon 24. tjedna praćenja, koristila se vrijednost iz 12. tjedna praćenja. Stope SVR-a uz pristup "nedostaje = nije odgovorio" bile su 17/80 [21,3%] za PR48, 94/162 [58,0%] za Victrelis-RGT, 106/161 [65,8%] za Victrelis-PR48.

§ Broj ispitanika s cirozom je ograničen (39 od ukupno 49 ispitanika liječeno je lijekom Victrelis).

Trajan virološki odgovor (SVR) u bolesnika koji su primali sličnu terapiju do 36. tjedna liječenja

U Tablici 3 prikazan je trajan virološki odgovor po terapijskim skupinama u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju, a sada su imali rani ili kasni odgovor i primali sličnu terapiju do 36. tjedna liječenja.

¹ U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

Tablica 8

Trajan virološki odgovor (SVR), odgovor na kraju liječenja (EOT) i relaps u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju (rani i kasni odgovor)

	Victrelis-RGT	Victrelis-PR48	Točkovna procjena razlike (Victrelis-RGT minus Victrelis-PR48) [95% CI]
Bolesnici s ranim odgovorom (N= 144)			
SVR %, (n/N)	88,7 (63/71)	97,3 (71/73)	-8,5 [-16,8; -0,2]
EOT %, (n/N)	98,6 (70/71)	98,6 (72/73)	-
Relaps %, (n/N)	10,1 (7/69)	0 (0/71)	-
Bolesnici s kasnim odgovorom (N= 75)			
SVR %, (n/N)	80,0 (28/35)	72,5 (29/40)	7,5 [-11,7; 26,7]
EOT %, (n/N)	97,1 (34/35)	92,5 (37/40)	-
Relaps %, (n/N)	17,6 (6/34)	19,4 (7/36)	-

Kao konzervativna mjera obzirom na ograničene podatke preporučuje se u već liječenih bolesnika s ranim odgovorom na liječenje produljiti ukupno trajanje liječenja na 48 tjedana, u usporedbi s ukupno 36 tjedana liječenja u kliničkim ispitivanjima (ispitivana RGT), tako da se nakon završetka trojne terapije u 36. tjednu liječenja nastavi s još 12 tjedana konsolidacije peginterferonom i ribavirinom.

Rezultati ispitivanja s peginterferonom alfa-2a u bolesnika koji su prethodno bili liječeni bili su konzistentni u usporedbi s ispitivanjem P05101 (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju, bolesnici koji nisu uopće odgovorili, bolesnici koji su djelomično odgovorili i bolesnici koji su doživjeli relaps na prethodnu terapiju interferonom i ribavirinom

PROVIDE (P05514) je bilo otvoreno ispitivanje s jednom skupinom u kojem se ispitivao Victrelis u peroralnoj dozi od 800 mg triput na dan u kombinaciji s PR-om [peginterferonom alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 µg/kg/tjedno i ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini bolesnika (600 – 1400 mg/dan) peroralno, podijeljeno u dvije doze] u odraslih ispitanika s kroničnom infekcijom hepatitisom C (HCV) genotipa 1 koji nisu postigli SVR dok su bili u PR kontrolnim skupinama u prethodnim ispitivanjima kombinirane terapije s lijekom Victrelis faze II i III. Ispitanici koji su uključeni u ispitivanje PROVIDE unutar 2 tjedna nakon posljednje doze PR-a u izvornom ispitivanju, primali su Victrelis u dozi od 800 mg triput na dan + PR tijekom 44 tjedna. Ispitanici koji nisu mogli biti uključeni u ovo ispitivanje unutar ta 2 tjedna, primali su PR tijekom 4 tjedna, a zatim Victrelis u dozi od 800 mg + PR tijekom 44 tjedna.

Među ispitanicima je njih 62% (104/168) bilo zaraženo virusom genotipa 1a, a njih 38% (63/168) virusom genotipa 1b. Deset posto ispitanika (17/168) je imalo cirozu, uključujući 3 (6%) ispitanika koji nisu odgovorila na prethodno liječenje, 2 (7%) ispitanika koja su doživjela relaps kod prethodnog liječenja i 12 (14%) ispitanika koji su ostvarili djelomičan odgovor na prethodno liječenje.

Stope SVR-a u ispitanika koji su primili najmanje jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (populacija koju se namjerava liječiti) prikazane su u Tablici 9. Stope SVR-a za ispitanike koji su primili barem jednu dozu lijeka Victrelis (tj. ne uključujući bolesnike koji su prekinuli liječenje tijekom faze uvođenja PR-a) iznosile su 41% za bolesnike koji uopće nisu odgovorili na liječenja, 67% za bolesnike koji su djelomično odgovorili i 96% za bolesnike koji su doživjeli relaps.

Tablica 9

Stope trajnog virološkog odgovora (SVR)*, odgovora na kraju liječenja (EOT) i relapsa** za ispitanike koji nisu odgovorili na prethodno liječenje

	Bolesnici bez ikakvog odgovora*** u izvornom ispitivanju (52)	Bolesnici koji su djelomično odgovorili**** u izvornom ispitivanju (85)	Bolesnici koji su doživjeli relaps u izvornom ispitivanju (29)	Svi (168)
SVR [§] % (n/N)	38% (20/52)	67% (57/85)	93% (27/29)	63% (106/168)
EOT % (n/N)	44% (23/52)	82% (70/85)	97% (28/29)	73% (123/168)
Relaps** % (n/N)	13% (3/23)	15% (10/67)	0% (0/27)	11% (13/115)

* Populacija koju se namjerava liječiti (ITT) obuhvaćala je sve ispitanike (N=168) koji su primili najmanje jednu dozu bilo kojeg studijskog lijeka (peginterferona alfa-2b, ribavirina ili lijeka Victrelis). Raspodjela ispitanika po rasama bila je sljedeća: 84% bijelaca, 13% crnaca, 2% Azijata i 1% ostalih. Raspodjela ispitanika po spolu bila je sljedeća: 67% muškaraca i 33% žena.

**Stopa relapsa je udio bolesnika s nemjerljivom razinom HCV-RNK na kraju liječenja (EOT), ali mjerljivom razinom HCV-RNK na kraju razdoblja praćenja (EOF) među ispitanicima s nemjerljivom razinom na EOT za koje su postojali podaci na EOF.

***Ispitanik bez odgovora: ispitanik u kojega je smanjenje vrijednosti HCV-RNK do 12. tjedna liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom bilo manje od 2-log_{10}

**** Ispitanik s djelomičnim odgovorom: ispitanik koji nije uspio postići SVR nakon najmanje 12 tjedana prethodnog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, ali u kojega je zabilježeno smanjenje vrijednosti HCV-RNK $\geq 2\text{ log}_{10}$ do 12. tjedna i koji je imao mjerljive razine HCV-RNK na kraju liječenja (EOT).

†Ispitanik s relapsom: ispitanik koji nije uspio postići SVR nakon najmanje 12 tjedana prethodnog liječenja peginterferonom alfa-2b i ribavirinom, ali je imao nemjerljive razine HCV-RNK na kraju liječenja.

§ SVR: definiran kao nemjerljiva¹ razina HCV-RNK u plazmi u 24. tjednu praćenja. Ako su nakon 24. tjedna praćenja bile dostupne i druge vrijednosti HCV-RNK, koristila se posljednja dostupna vrijednost nakon 24. tjedna praćenja. Ako takve vrijednosti nisu postojale u i nakon 24. tjedna praćenja, koristila se vrijednost iz 12. tjedna praćenja.

Dugoročni podaci o djelotvornosti

Trogodišnje ispitivanje praćenja ispitanika koji su postigli SVR uz terapiju temeljenu na lijeku Victrelis pokazalo je da je > 99% (693/696) bolesnika održalo SVR (bez relapsa) tijekom dostupnog razdoblja praćenja (medijan praćenja od 3,4 godine).

Eksplosivna farmakogenomička analiza gena IL28B u ispitivanjima faze III lijeka Victrelis

Genetska varijanta na mjestu gena koji kodira interferon-lambda-3 (IL28B rs12979860, promjena C u T) je važan pretkazatelj odgovora na peginterferon alfa2-b/ribavirin. Genotip varijante IL28B rs12979860 određen je u 653 od 1048 ispitanika (62%) u ispitivanju SPRINT-2 (prethodno nisu bili liječeni) te u 259 od 394 ispitanika (66%) u ispitivanju RESPOND-2 (prethodno liječenje bez odgovora) [vidjeti dio 5.1 za opise kliničkih ispitivanja]. Rezultati ove retrospektivne analize podskupina treba interpretirati uz oprez zbog malog uzorka i potencijalnih razlika populacije u podskupinama u usporedbi sa cjelokupnom studijskom populacijom.

Stupanj dodane vrijednosti lijeka Victrelis povrh dvojne terapije u bolesnika s genotipom C/C ovisi o vjerojatnosti da postignu SVR samo s dvojn timerapijom. Od bolesnika s genotipom C/C na trojnoj terapiji, 89% njih koji prethodno nisu bili liječeni imali su nemjerljivu razinu HCV-RNK do 8. tjedna

¹ U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

liječenja te je liječenje moglo trajati kraće, u usporedbi s 52% bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i koji nisu imali genotip C/C.

Tablica 10
Stope trajnog virološkog odgovora (SVR) prema genotipu IL28B rs12979860

Kliničko ispitivanje	Genotip IL28B rs12979860	PR48* SVR, % (n/N)	Victrelis-RGT* SVR, % (n/N)	Victrelis-PR48* SVR, % (n/N)
SPRINT-2 (ispitanici koji prethodno nisu bili liječeni)	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 (ispitanici koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju)	C/C	46 (6/13)	79 (22/28)	77 (17/22)
	C/T	17 (5/29)	61 (38/62)	73 (41/66)
	T/T	50 (5/10)	55 (6/11)	72 (11/18)

*Molimo vidjeti dio 5.1 za opise kliničkih ispitivanja za svaku terapijsku skupinu.

Još se ispituje mogu li se na temelju ranog virološkog odgovora i/ili genotipa IL28B pouzdano otkriti oni bolesnici koji vjerojatno neće imati značajne koristi od dodavanja boceprezira dvojnoj terapiji (više stope SVR ili kraće trajanje liječenja).

Primjena snižene doze ribavirina naspram primjene eritropoetina u liječenju anemije u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Randomizirano otvoreno ispitivanje s paralelnim skupinama (P06C36) provedeno je kako bi se usporedile dvije strategije liječenja anemije (primjena eritropoetina naspram snižavanja doze ribavirina) u 687 ispitanika, uključujući 60 cirotičnih bolesnika s prethodno neliječenom CHC infekcijom genotipa 1 u kojih se anemija razvila tijekom liječenja lijekom Victrelis u dozi od 800 mg peroralno triput na dan u kombinaciji s PR-om i peginterferonom alfa-2b supkutano u dozi od 1,5 µg/kg/tjedno i ribavirinom u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini bolesnika (600 -1400 mg/dan peroralno, podijeljeno u dvije doze)].

Ako su ispitanicima koncentracije hemoglobina u serumu nastavile padati do $\leq 8,5$ g/dl, moglo ih se liječiti dodatnim interventnim terapijama za anemiju, uključujući primjenu eritropoetina ili snižavanje doze ribavirina.

Stope SVR-a u bolesnik randomiziranih da primaju sniženu dozu ribavirina bile su slične onima u bolesnika randomiziranih da primaju eritropoetin.

Tablica 11

Stope trajnog virološkog odgovora (SVR)* i relapsa[†] kod snižavanja doze ribavirina u odnosu na primjenu eritropoetina za liječenje anemije u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

	Ispitanici randomizirani da primaju sniženu dozu ribavirina (N=249)	Ispitanici randomizirani da primaju eritropoetin (N=251)
SVR [‡] % (n/N)	71,5% (178/249)	70,9% (178/251)
Relaps % (n/N)	9,7% (19/196)	9,6% (19/197)

* Cijeli set analiza (FAS) obuhvaćao je sve ispitanike koji su postali anemični (hemoglobin u serumu približno ≤ 10 g/dl tijekom razdoblja liječenja) te su randomizirani da primaju ili sniženu dozu ribavirina ili eritropoetin (N=500). Srednja dob randomiziranih ispitanika bila je 49 godina. Raspodjela ispitanika po rasama bila je kako slijedi: 77% bijelaca, 19% crnaca i 4% ostalih. Raspodjela ispitanika prema spolu bila je 37% muškaraca i 63% žena.

[†] Stopa relapsa je udio ispitanika s nemjerljivom razinom HCV-RNK na kraju liječenja (EOT), ali mjerljivom HCV-RNK na kraju razdoblja praćenja (EOF) među ispitanicima s nemjerljivom razinom na EOT za koje su postojali podaci na EOF.

[‡] SVR: definiran kao nemjerljiva razina¹ HCV-RNK u plazmi na kraju 24. tjedna praćenja. Ako su nakon 24. tjedna praćenja bile dostupne i druge vrijednosti HCV-RNK, koristila se posljednja dostupna vrijednost nakon 24. tjedna praćenja. Ako takve vrijednosti nisu postojale u i nakon 24. tjedna praćenja, koristila se vrijednost iz 12. tjedna praćenja. Stope SVR-a uz pristup "nedostaje = nije odgovorio" bile su slične onima u tablici: 69,9% (174/249) za ispitanike randomizirane za snižavanje doze ribavirina: 68,5% (172/251) za ispitanike randomizirane za primanje eritropoetina.

U 77 ispitanika je radi liječenja anemije doza ribavirina snižavana u ≥ 5 koraka. U većine tih ispitanika (n=54) najniža doza ribavirina koju su primali tijekom najmanje 14 dana iznosila je ≥ 600 mg na dan. Mali broj ispitanika (n=12) primao je dozu ribavirina ≤ 200 mg na dan tijekom najmanje 14 dana.

Stopa prekida liječenja zbog anemije iznosila je 2% (5/249) u ispitanika randomiziranih za snižavanje doze ribavirina te 2% (6/251) u ispitanika randomiziranih za primanje eritropoetina. Stopa transfuzije iznosila je 4% (10/249) u ispitanika randomiziranih za snižavanje doze ribavirina te 2% (5/251) u ispitanika randomiziranih za primanje eritropoetina.

Primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu bila je povezana s povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja, uključujući plućnu emboliju, akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident i duboku vensku trombozu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Victrelis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u kroničnom hepatitisu C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Biocepir se apsorbira nakon peroralne primjene uz medijan T_{max} od 2 sata. AUC, C_{max} i C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže povećavaju se manje nego proporcionalno dozi, a individualna izloženost značajno se preklapa pri dozi od 800 mg i 1200 mg, što ukazuje na smanjenu apsorpciju pri višim dozama. Akumulacija je minimalna i farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno jednog dana doziranja triput na dan.

¹ U kliničkim ispitivanjima HCV-RNK u plazmi određivala se testom Roche COBAS Taqman, s granicom detekcije od 9,3 IU/ml i granicom kvantifikacije od 25 IU/ml.

U zdravih ispitanika koji su primili samo boceprevir u dozi od 800 mg triput na dan, pokazatelji izloženosti lijeku bili su: AUC(τ) 6,147 ng·hr/ml, C_{max} 1,913 ng/ml i C_{min} 90 ng/ml. Farmakokinetički rezultati zdravih ispitanika bili su slični rezultatima ispitanika zaraženih HCV-om.

Nije ispitivana apsolutna bioraspoloživost lijeka Victrelis.

Učinci hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

Victrelis se mora primjenjivati s hranom. Hrana je pojačala izloženost bocepreviru za do 60% pri dozi od 800 mg triput na dan kad se primjenjivao uz obrok u odnosu na primjenu natašte. Na bioraspoloživost boceprevira ne utječe vrsta obroka (npr. punomasni ili nemasni) ili uzima li se 5 minuta prije jela, za vrijeme jela ili neposredno nakon obroka.

Distribucija

Boceprevir ima prividan volumen distribucije (Vd/F) od oko 772 l u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon jednokratne doze lijeka Victrelis od 800 mg, vezanje na proteine u plazmi u ljudi iznosi približno 75%. Boceprevir se primjenjuje kao približno jednaka smjesa dvaju dijastereoizomera, koji u plazmi vrlo brzo prelaze jedan u drugi. U stanju dinamičke ravnoteže, omjer izloženosti za dva dijastereoizomera iznosi oko 2:1, s tim da je farmakološki aktivan onaj dijastereoizomer koji prevladava.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da se boceprevir prvenstveno metabolizira putem posredovanim aldoketoreduktazom (AKR) u metabolite s reduciranim ketonima koji nisu aktivni protiv HCV-a. Nakon jednokratne peroralne doze od 800 mg ¹⁴C-boceprevira, u cirkulaciji je najzastupljenija bila dijastereoizomerska smjesa metabolita s reduciranim ketonima, s oko 4 puta većom srednjom izloženošću od boceprevira. Boceprevir je, također, u manjoj mjeri podložan oksidativnom metabolizmu posredovanom enzimom CYP3A4/5.

Eliminacija

Boceprevir se eliminira uz srednji poluvijek u plazmi (t_{1/2}) od oko 3,4 sata. Srednji ukupni klirens iz organizma (CL/F) boceprevira iznosi približno 161 l/hr. Nakon jednokratne peroralne doze od 800 mg ¹⁴C-boceprevira, oko 79% doze izluči se stolicom, a oko 9% mokraćom, dok se oko 8% primijenjenog radiougljika eliminira kao boceprevir stolicom, a oko 3% mokraćom. Podaci ukazuju na to da se boceprevir prvenstveno uklanja putem jetre.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanjima bolesnika s različitim stupnjevima stabilnog kroničnog oštećenja funkcije jetre (blagim, umjerenim i teškim) nisu ustanovljene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima te se ne preporučuje prilagođavanje doze. Za dodatne informacije o primjeni lijeka Victrelis u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre, vidjeti dio 4.4.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti i zdravih ispitanika. Boceprevir se ne može odstraniti dijalizom. Nije potrebno prilagođavati dozu u tih bolesnika kao ni u bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije bubrega.

Spol

U ispitivanjima faze III nisu opažene farmakokinetičke razlike s obzirom na spol u odraslih bolesnika.

Rasa

Populacijska farmakokinetička analiza lijeka Victrelis ukazala je da rasa nema vidljivog učinka na izloženost lijeku.

Dob

Populacijska farmakokinetička analiza lijeka Victrelis ukazala je da dob nema vidljivog učinka na izloženost lijeku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U jednom *in vitro* istraživanju Purkinjeovih vlakana u pasa, boceprevir je produljio trajanje akcijskog potencijala uz inverznu frekvencijsku ovisnost; važnost za kliničku primjenu nije poznata.

Istraživanja toksičnosti ponovljenih doza boceprevira pokazala su degeneraciju testisa u štakora pri sistemskoj izloženosti nižoj od izloženosti u ljudi pri preporučenim terapijskim dozama. Ovo nije opaženo u miševa niti majmuna.

Boceprevir nije bio genotoksičan u nizu testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući testove mutagenosti bakterija, humanih limfocita u perifernoj krvi i mišjih mikronukleusa.

U dvogodišnjim istraživanjima karcinogenosti nije opažena kancerogenost, ali je zabilježena povećana incidencija hepatocelularnih adenoma u miševa, koja nije bila statistički značajna, pri sistemskoj izloženosti 5,7 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenim terapijskim dozama. U štakora nisu opaženi karcinomi ni adenomi. Smatra se da su hepatocelularni tumori posljedica indukcije enzima te stoga nisu relevantni za ljude.

Pokazalo se da se boceprevir odnosno materijal koji pojeće od lijeka izlučuje u mlijeko štakorica. Procjenjuje se da izloženost ljudske dojenčadi bocepreviru iznosi manje od 1% doze.

U štakora je boceprevir uzrokovao reverzibilne učinke na plodnost i rani embrionalni razvoj pri izloženosti ženki 1,2 puta većoj od izloženosti u ljudi pri preporučenim terapijskim dozama. Smanjena plodnost opažena je i u mužjaka štakora, što je najvjerojatnije posljedica degeneracije testisa (degeneracija testisa nije opažena u miševa niti majmuna). Pokazalo se da boceprevir nema embriogeni ili teratogeni potencijal ni u štakora ni u zečeva pri dozama toksičnim za majku.

Podaci dobiveni u mladim štakora ukazuju na to da bi se farmakokinetički profil boceprevira mogao razlikovati od onog u odraslim štakora, što može biti posljedica nezrelosti nekih metaboličkih puteva. Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

natrijev laurilsulfat
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Crvena tinta za označivanje koja sadrži:

šelak
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvanje u ljekarni

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvanje kod bolesnika

- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) do isteka roka valjanosti.

ILI

- Čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do 30°C najdulje 3 mjeseca, ali ne dulje od isteka roka valjanosti. Nakon tog razdoblja lijek se treba zbrinuti.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni poliklorotrifluoroetilen/PVC/aluminij blisteri sa 4 tvrde kapsule u blisterskoj jažici. Jedna blisterska jažica zatvorena je pokrovnom folijom koja se odljepljuje. Na svakom blisteru nalaze se 3 blisterske jažice.

Veličine pakiranja: kutija s 84 tvrde kapsule i višestruko pakiranje koje sadrži 336 tvrdih kapsula (4 kutije s 84 kapsule).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek i ostadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme Ltd
Northway Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/704/001

EU/1/11/704/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetkom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sastava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika)
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će osigurati da svi liječnici od kojih se očekuje da propisuju ili koriste Victrelis dobiju edukativni paket za zdravstvene radnike, koji će u trenutku stavljanja lijeka u promet sadržavati sljedeće:

- Materijale za edukaciju liječnika
- Sažetak opisa svojstva lijeka (cjeloviti)
- Uputu o lijeku

Materijali za edukaciju liječnika moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

Detaljne informacije o riziku od hematoloških poremećaja (osobito anemije) povezanih s lijekom Victrelis, koje se sastoje od činjeničnog opisa hematoloških poremećaja u smislu učestalosti i vremena do nastupa te s njima povezanih kliničkih simptoma.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Victrelis 200 mg tvrde kapsule
boceprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg boceprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 336 tvrdih kapsula (4 kutije sa 84 tvrde kapsule)
84 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA



Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usnu.
Ne potiskujte kapsulu kroz blister.
Uzimati s hranom.
Uzimati 3 puta na dan: ujutro, poslijepodne i navečer.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvanje u ljekarni**

Čuvati u hladnjaku.

Čuvanje kod bolesnika

- Čuvati u hladnjaku do isteka roka valjanosti.

ILI

- Čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do 30°C najdulje 3 mjeseca, ali ne dulje od isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/704/001 336 tvrdih kapsula

EU/1/11/704/002 84 tvrde kapsule

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vitreliis

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Victrelis 200 mg tvrde kapsule
boceprevir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg boceprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tvrde kapsule. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se izdavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA



Za primjenu kroz usta.
Ne potiskujte kapsulu kroz biser.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

- Čuvati u hladnjaku do isteka roka valjanosti.
ILI
 - Čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do 30°C najdulje 3 mjeseca, ali ne dulje od isteka roka valjanosti.
- Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/704/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vietre's

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Victrelis 200 mg tvrde kapsule
boceprevir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



Ovdje otvoriti

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Victrelis 200 mg tvrde kapsule boceprevir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Victrelis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Victrelis
3. Kako uzimati Victrelis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Victrelis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Victrelis i za što se koristi

Što je Victrelis

Victrelis sadrži djelatnu tvar boceprevir koja pomaže u liječenju hepatitisa C tako što zaustavlja umnožavanje virusa. Victrelis se uvijek mora uzimati s još dva druga lijeka koji se zovu peginterferon alfa i ribavirin. Victrelis se ne smije koristiti kao jedini lijek.

Za što se Victrelis koristi

Victrelis se u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom koristi za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u odraslih osoba (naziva se i HCV infekcija).

Victrelis se može primjenjivati u odraslih osoba koje prethodno nisu liječile HCV infekciju kao i u onih koji su ranije koristili lijekove koji se nazivaju "interferonima" i "pegiliranim interferonima".

Kako Victrelis djeluje

Victrelis sprječava i smanjuje umnožavanje virusa i na taj način pridonosi smanjenju količine virusa hepatitisa C u Vašem organizmu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Victrelis

Nemojte uzimati Victrelis u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom:

- ako ste **alergični** na boceprevir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni**
- ako imate bolest koja se zove "autoimuni hepatitis"
- ako uzimate bepridil, pimozyd, lurasidon, oralni midazolam, oralni triazolam, simvastatin, lovastatin, alfuzozin, silodozin, lijekove iz skupine derivata ergota (kao što su dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin ili metilergonovin), lumefantrin, halofantrin, kvetiapin ili inhibitore tirozin kinaze.

Nemojte uzimati Victrelis ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Victrelis.

Podsjetnik: Prije nego počnete uzimati Victrelis, pročitajte i dio "Nemojte uzimati" u Uputama o lijeku za peginterferon alfa i ribavirin.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek:

- ako ste nekad imali probleme s krvlju, kao što je **anemija** (premali broj zdravih crvenih krvnih stanica koje prenose kisik po organizmu)
- ako ste nekad imali probleme s krvlju, kao što je neutropenija (nedostatak određene vrste bijelih krvnih stanica). Neutropenija utječe na sposobnost borbe organizma protiv infekcija
- ako ste nekada imali probleme s krvlju, kao što je pancitopenija (kombinacija premalog broja krvnih pločica, crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica)
- ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
- ako imate zatajenje jetre
- ako uz hepatitis C imate još neke tegobe s **jetrom**
- ako ste zaraženi virusom **HIV-a** (virusom humane imunodeficijencije) ili ste nekad imali drugih problema s imunološkim sustavom
- ako ste primatelj presadenog organa
- ako imate hepatitis C koji nije genotipa 1
- ako ste prethodno neuspješno liječeni nekim inhibitorom HCV proteaze
- ako Vi ili član Vaše obitelji patite od nepravilnog srčanog ritma, osobito stanja koje se zove "produljeni QT-interval"
- ako imate nisku razinu kalija u krvi (hipokalijemiju).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Victrelis.

Kod primjene lijeka Victrelis u kombinaciji s ribavirinom i pegilnterferonom alfa prijavljene su ozbiljne alergijske reakcije. Za više informacija pogledajte dio "Moguće nuspojave".

Pretrage

Liječnik će redovito obavljati krvne pretrage. Te se krvne pretrage obavljaju iz više razloga:

- kako bi liječnik znao je li liječenje djelotvorno
- kako bi liječnik mogao odlučiti koliko dugo ćete uzimati Victrelis
- kako bi se provjerilo imate li nuspojave.

Drugi lijekovi i Victrelis

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. Ovo uključuje i lijekove koji su nabavili bez recepta i biljne pripravke.

Posebice nemojte uzimati Victrelis ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- alfuzozin i silodzin – za liječenje simptoma povećane prostate
- bepridil – za liječenje srčanih problema
- pimozid i miansidin – za liječenje psihičkih problema
- oralni midazolam ili oralni triazolam – sedativ koji se uzima kroz usta
- statine – simvastatin ili lovastatin
- lijekove iz skupine derivata ergota, kao što su dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin ili metilergonovin - za liječenje migrene i "cluster" glavobolja
- lumefantrin i halofantrin - lijekove protiv malarije
- kvetiapin – za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja te velikog depresivnog poremećaja
- inhibitore tirozin kinaze - za liječenje karcinoma.

Nemojte uzimati Victrelis ako uzimate neki od navedenih lijekova. Ako niste sigurni, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego počnete uzimati Victrelis.

Također recite liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove za kontrolu začeca - drospirenon

- lijekove koji su induktori enzima CYP3A4 (kao što su antibiotici - rifampicin i lijekovi protiv napadaja - karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)
- lijekove protiv aritmije - amiodaron, kinidin
- antibiotik - pentamidin
- neke neuroleptike
- lijekove protiv gljivičnih infekcija - ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze HIV-a – efavirenz, etravirin
- inhibitore HIV proteaze - atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir
- intravenski primijenjene sedative - benzodiazepine (npr. alprazolam, midazolam, triazolam)
- imunosupresive - takrolimus, sirolimus, ciklosporin
- određene statine – atorvastatin ili pravastatin
- metadon
- hormonsku nadomjesnu terapiju – lijekove na bazi estrogena
- lijek za snižavanje krvnog tlaka - blokatori kalcijevih kanala (npr. amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)
- lijekove koji se koriste za liječenje simptoma povećane prostate – doksazosin i tamsulosin
- varfarin i druge slične lijekove pod nazivom antagonisti vitamina K koje ne primijete uju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.

Trudnoća i dojenje

Zbog primjene lijeka Victrelis s ribavirinom, trudnoća se mora izbjegavati. Ribavirin može biti vrlo štetan za nerođeno dijete. Stoga Vi i Vaš partner morate poduzeti **posebne mjere opreza** tijekom spolnoga odnosa ako postoji ikakva mogućnost da dođe do trudnoće:

– ako ste **žena** reproduktivne dobi i uzimate ribavirin:

Morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec tijekom liječenja i tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja ribavirinom i 4 mjeseca po njegovu završetku. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

– ako ste **muškarac** i uzimate ribavirin:

Nemojte stupati u spolne odnose s trudnicom bez **uporabe kondoma**. Na taj ćete način smanjiti mogućnost da ribavirin dospije u ženiino tijelo. Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je reproduktivne dobi, mora raditi test na trudnoću svaki mjesec tijekom liječenja i 7 mjeseci po njegovu završetku. Vi i Vaša partnerica morate koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja ribavirinom i 7 mjeseci po njegovu završetku. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Moguće je da se boccepirovirus izlučuje u majčino mlijeko. Ako dojite, liječnik će Vam savjetovati da prestanete dojiti ili da prekinete uzimati Victrelis dok dojite.

Podsjetnik: Prije nego počnete uzimati Victrelis, molimo pročitajte i dio "Trudnoća i dojenje" u Uputama o lijeku za peginterferon alfa i ribavirin.

Upravljanje vozilima i strojevima

Victrelis ne utječe na Vašu sposobnost vožnje niti upravljanja alatima ili strojevima. Međutim, kombinirano liječenje lijekom Victrelis, peginterferonom alfa i ribavirinom može izazvati umor, nesvjesticu, osjećaj vrtinje u glavi, promjene krvnog tlaka, zbunjenost i poteškoće s vidom. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti koristiti alate i strojeve.

Victrelis sadrži laktozu

Victrelis sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite ili ne možete probaviti neke šećere (imate intoleranciju na neke šećere), npr. da imate nedostatak Lapp laktaze ili malapsorpciju glukoze i galaktoze, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Victrelis

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka Victrelis je 4 kapsule triput dnevno (ukupno 12 kapsula dnevno). Uzmite kapsule ujutro, poslije podne i navečer, uz obrok ili lagani međuobrok. Uzimanje lijeka bez hrane može ozbiljno umanjiti vjerojatnost uspjeha liječenja.

Kako uzimati ovaj lijek

- Odlijepite naljepnicu kako biste izvadili kapsulu - nemojte potiskivati kapsulu kroz blister jer se potiskivanjem kapsula može slomiti.
- Ovaj lijek uzmite kroz usta.
- Ovaj lijek se mora uzimati uz obrok ili lagani međuobrok.
- Victrelis se uvijek uzima u kombinaciji s peginterferonom alfa i ribavirinom.
- Trajanje primjene navedenih lijekova ovisi o Vašem odgovoru i planu liječenja.

Podsjetnik: Prije nego počnete uzimati Victrelis, molimo pročitajte i dio "Moguće nuspojave" u Uputama o lijeku za peginterferon alfa i ribavirin.

Ako uzmete više Victrelis kapsula nego što ste trebali

Ako uzmete više Victrelis kapsula nego što ste trebali, odmah pozovite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Victrelis

- Ako zaboravite uzeti dozu, a do sljedeće doze je ostalo više od 2 sata, uzmite propuštenu dozu s hranom. Zatim nastavite uzimati kapsule prema uobičajenom rasporedu.
- Međutim, ako je do sljedeće doze ostalo manje od 2 sata, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako imate pitanja o tome kako postupiti, pozovite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako prestanete uzimati Victrelis

Nemojte prestati uzimati Victrelis dok vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku jer liječenje možda nije djelotvorno.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu nastupiti sljedeće nuspojave:

Prestanite uzimati Victrelis i odmah se javite liječniku ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam trebati hitno medicinsko liječenje:

- Težano disanje ili gutanje, piskanje pri disanju, koprivnjača, svrbež, oticanje lica, očiju, usana, jezika ili grla – to su znakovi alergijske reakcije.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Općenito: glavobolja; zimica, vrućica; mučnina; simptomi nalik gripi; osjećaj omaglice; nedostatak energije; nemogućnost spavanja; slabi tek; smanjenje tjelesne težine; nedostatak zraka

Usta, nos ili grlo: kašalj; suha usta; čudan okus

Koža i kosa: suha koža, svrbež, osip; ispadanje ili stanjivanje kose

Zglobovi i mišići: neuobičajena slabost; bolni, otečeni zglobovi; tupi bol u mišićima koja nije posljedica vježbanja

Želudac i crijeva: proljev; povraćanje

Psihičke bolesti: osjećaj tjeskobe; osjećaj duboke tuge ili bezvrijednosti (depresija); osjećaj razdražljivosti, napetosti i nemira

Krv: nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), pad broja crvenih krvnih stanica – znakovi mogu obuhvaćati umor, glavobolje, nedostatak zraka u naporu; nizak broj neutrofila (neutropenija); mali broj bijelih krvnih stanica – znakovi mogu obuhvaćati češće infekcije nego obično - uključujući vrućicu, jaku zimicu, grlobolju ili vrijedove u ustima.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Općenito: tresavica; nesvjestica; otežano disanje; žed; poteškoće sa spavanjem; pulsirajuća glavobolja; opće loše osjećanje; osjećaj kao da se vrtite

Oči ili uši: suhe oči; zvonjenje u ušima; promjene vida

Usta, nos ili grlo: bol u ustima, zubobolja; bol pri gutanju; krvarenje iz nosa, začepljen nos; promjene osjeta mirisa; bolne uzdignute površine u ustima; osjećaj jake žeđi uz suha usta ili suhu kožu; oticanje štitnjače, vrata ili glasnica; smanjena aktivnost štitnjače; bol ili oticanje u ustima, osjećaj žarenja jezika; osjećaj napetosti ili začepljenosti u nosu, obrazima i za očiju – ponekad uz pulsirajuću bol, vrućicu ili začepljen nos (sinusitis)

Koža i kosa: bolni mjehurići obično nakon povišene temperature, trnci ili utrnulost kože; oslabljeni osjećaj ili osjet dodira; osip kože, mrljasti osip kože, crvenilo kože; crveni uzdignuti osip kože, ponekad s gnojnim mjehurićima; vruća, osjetljiva i crvena koža, ponekad uz vrućicu i zimicu; pojačano znojenje; kožna bolest sa zadebljalim crvenim mrljama na koži – često sa srebrnkastim ljuskama

Zglobovi i mišići: grčevi u mišićima; osjećaj umora, slabost mišića, osjećaj hladnoće; bol u leđima, bol u vratu, bol u rukama ili nogama

Želudac i crijeva: bol u trbuhu i na gornjoj desnoj strani trbuha ili leđa; osjećaj žarenja u želucu, nelagoda u želucu; nadutost, podrigivanje

Anus: vjetrovi; hemoroidi; otežana stolica (zatvor)

Mokraćni sustav: mokrenje češće nego uobičajeno

Spolni život: smanjena spolna želja; otežano postizanje ili održavanje erekcije

Psihičke bolesti: promjene raspoloženja; umorna mirenost; gubitak pamćenja, poteškoće u koncentraciji

Prsni koš: otežano disanje; nelagoda u prsnoj koži, bol u prsnoj koži; osjećaj težine u prsnoj koži uz otežano disanje ili otežanje pri disanju

Srce ili cirkulacija: brzo ili nepravilno kucanje srca; visok ili nizak krvni tlak

Krv: smanjenje broja krvnih pločica – znakovi mogu obuhvaćati krvarenje ili neuobičajenu pojavu modrica; visoka razina šećera (glukoze) u krvi; visoka razina triglicerida u krvi; visoka razina mokraćne kiseline u krvi; kombinacija premalog broja krvnih pločica, crvenih krvnih stanica i bijelih krvnih stanica (pancitopenija); znatan pad broja neutrofila (agranulocitoza)

Manje česte (mogu se javiti se u do 1 na 100 osoba)

Općenito: osiromašćenost, artritis; povećana sklonost krvarenju; otečene žlijezde u vratu, pod pazuhom ili u preponama; jaka žareća ili probadajuća bol; pojačana osjetljivost na svjetlost, zvukove, dodir ili na okus hrane; šećerna bolest

Oči ili uši: crvene oči; bol u oku; gluhoća; otežan sluh; oticanje oko vjeđa, pojačano suzenje; osjećaj ak iz uha ili oka; neuobičajen osjećaj oko očiju, crvena mrlja na bjeloočnici; žutilo bjeloočnica ili kože

Usta, nos ili grlo: promuklost, suho grlo ili usne; bol ili krvarenje iz desni; osjetljivi zubi ili zubobolja; otečen jezik, promjena boje jezika ili ranice na jeziku; mjehurići uz jezik; jaka bol pri gutanju; bol u prsnoj koži u blizini pluća; pojačana bol u prsnoj koži pri dubokom disanju; nekontrolirano izlučivanje sline, prekomjerna aktivnost štitnjače

Koža i kosa: koprivnjača; otvorene rane; nepodnošenje vrućine; zamjetno crvenilo lica; bljedilo lica; žutilo kože; osip izazvan sunčevim svjetlom; rane koje otežano zacjeljuju

Stopala ili šake ili noge ili ruke: osjećaj boli, utrnulosti, trnaca ili bockanja; krvni ugrušak u veni; osjećaj hladnoće u rukama ili nogama; bolna upala zglobova, najčešće u stopalu (giht)

Želudac i crijeva: bol u donjem dijelu trbuha; upala gušterače

Mokraćni sustav: bol pri mokrenju; žarenje pri mokrenju ili otežano mokrenje; ustajanje više puta noću radi mokrenja

Debelo crijevo ili anus: svrbež u analnom području; nemogućnost stolice ili promjena boje stolice; učestala stolica; krvarenje iz anusa

Spolni život: izostanak mjesečnice; jaka ili produljena mjesečnica; krvarenje iz maternice (tj. krvarenje koje traje više od 7 dana ili prekomjerno krvarenje u neredovitim intervalima ili češće nego inače, krvarenje u žena u menopauzi koje se javlja najmanje 6 mjeseci do godinu dana nakon prestanka mjesečnica)

Psihičke bolesti: ljutnja; neprijateljski stav ili ponašanje; prijeteće ponašanje; problemi sa zlouporabom lijeka ili droga, neuobičajeno ponašanje; zbunjenost; razmišljanje o samoubojstvu; iznenađan intenzivan strah ili predosjećaj; osjećaj proganjanja; otežano rješavanje problema

Mišići: bol u kostima; lokalizirana bol ili bol koja se širi

Prsni koš: upala pluća

Srce i cirkulacija: neuobičajeno ili vrlo brzo kucanje srca; srčana bolest uzrokovana slabim protokom krvi u srcu

Krv: niska razina kalija u krvi; visoka razina kalcija u krvi

Rijetke (mogu se javiti se u do 1 na 1000 osoba)

Općenito: otežano disanje i gutanje; tumor štitnjače; infekcija krvi; oticanje ili krvarenje u organima tijela; bolest koja dovodi do sve jače paralize mišića; bolest mozga – znakovi mogu obuhvaćati glavobolju i vrućicu, paralizuju dijela tijela, ukočen vrat ili osjetljivost na svjetlost

Oči ili uši: bol u uhu

Koža i kosa: crvenilo kože; bakterijska infekcija kože

Želudac i crijeva: poteškoće pri probavljanju hrane; povraćanje krvi; povraćanje; proljev i jaka bol u gornjem desnom dijelu trbuha (abdomena)

Spolni život: smanjena količina sperme

Psihičke bolesti: promjene raspoloženja; osjećaj da Vama se život raspada; halucinacije (kada vidite, osjećate ili čujete stvari koje nisu stvarne); razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva; osjećaj velike sreće (manija), a nakon toga osjećaj duboke tuge ili bezvrijednosti

Prsni koš: nedostatak zraka pri ležanju na ravnom; teška infekcija pluća poput upale pluća; oštra bol u prsnoj koži koja se pogoršava pri disanju; bol iza prsne kosti koja se može širiti u vrat i ramena

Krv ili cirkulacija: srčani udar; prestanak disanja, krvni ugrušak u nozi ili ruci, smanjen dotok krvi u dijelove mozga (npr. omaglica, zavjestrice slike ili slabost na obje strane tijela)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Koža i kosa: težak osip, uz koji se mogu javiti vrućica, umor, oticanje lica ili limfnih žlijezda, povećan broj eozinofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica), učinci na jetru, bubrege ili pluća (reakcija koja se naziva DRESS); ozbiljna kožna reakcija, uključujući nastanak mjehurića ili ljuštenje kože (reakcija koja se naziva Stevens-Johnsonovim sindromom)

Bubreg: oštećenje funkcije bubrega (u načelu se povlači nakon završetka liječenja)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Victrelis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvanje u ljekarni

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Čuvanje kod bolesnika

- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) do isteka roka valjanosti.

ILI

- Čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do 30°C najdulje 3 mjeseca, ali ne dulje od isteka roka valjanosti. Nakon tog razdoblja lijek se ne smije koristiti.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Victrelis sadrži

- Djelatna tvar je boceprevir. Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg boceprevira.
- Drugi sastojci su: natrijev laurilsulfat, mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, untreže i karmelozanatrij, prethodno geliran škrob, magnezijev stearat, željezov oksid žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), titanijev dioksid (E171), želatina i šelak.

Kako Victrelis izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule imaju žućkasto-smeđu kapicu s logotipom "MSD" otisnutim crvenom tintom i bjelkasto tijelo s oznakom "314" otisnutom crvenom tintom.

Blisteri koji se odljepljuju sadrže 12 tvrdih kapsula (blister kartica sadrži 3x4 kapsule).

Veličine pakiranja: kutija s 84 tvrde kapsule i višestruko pakiranje koje sadrži 336 tvrdih kapsula (4 kutije s 84 kapsule).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 09 09 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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.p.A.
Tel: +39 06 301911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

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

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 4465700
clie@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren